

**NIERENTRANSPLANTATIONEN IM
NAHVERWANDTEN XENOGENEN
SPEZIESYSTEM FUCHS – HUND.
BEEINFLUSSUNG DER ABSTOSSUNGSREAKTION
DURCH ANTIMAKROPHAGENSERUM UND
ANTILYMPHOZYTENGLOBULIN**

Jobst v. Scheel

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551921_0057

AUS DEM INSTITUT FÜR CHIRURGISCHE FORSCHUNG
(Prof. Dr. Dr. h.c. Brendel)
AN DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Prof. Dr. Heberer)

NIERENTRANSPLANTATIONEN IM NAHVERWANDTEN XENOGENEN
SPEZIESSYSTEM FUCHS - HUND. BEEINFLUSSUNG DER
ABSTOSSUNGSREAKTION DURCH ANTIMAKROPHAGEN-
SERUM UND ANTILYMPHOZYTENGLOBULIN.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jobst v. Scheel
aus Cuxhaven

München 1974

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr.Dr.h.c. W. Brendel

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3.12.1974



Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Seite

A	Einleitung	1
B	Methodik	4
	1. Versuchstiere	
	2. Präparation und Transplantation	
	3. Postoperative Pflege	
	4. Analysen	
	5. Herstellung des Anti-Hundemakrophagen-Serums (AMS)	
	6. Herstellung des Anti-Hundelymphozytenglobulins (ALG)	
	7. Differentialblutbild	
	8. Gruppeneinteilung	
C	Ergebnisse	
I.	Kontrollgruppe	12
	a) Überlebenszeit der Empfänger	
	b) Verhalten der Serum- und Urinwerte	
	c) Ergebnisse der Funktionskontrollen	
	d) Ergebnisse der immunologischen Untersuchungen	
	e) Pathologie der Fuchs-Nieren	
	f) Immunhistologie	
II.	Ergebnisse nach Behandlung mit AMS	23
	a) Überlebenszeiten der behandelten Empfänger	
	b) Verhalten der Serumwerte	
	c) Funktionskontrollen	
	d) Antikörper	
	e) Histologie	
	f) Immunhistologie	
	g) Verträglichkeit des AMS	
	h) Wirkung von AMS auf das Blutbild	
III.	Ergebnisse nach Behandlung mit ALG	27
	a) Überlebenszeiten der behandelten Empfänger	
	b) Serumwerte	
	c) Funktionskontrollen	
	d) Antikörper	

	e) Histologie und Immunhistologie	Seite
	f) Verlauf und Befunde bei Hund 33	
	g) Die Wirkung von ALG auf das Blutbild	
	h) Verträglichkeit von ALG	
D	Diskussion	
	I. Diskussion der Methode	35
	a) Das Fuchs-Hund-Modell	
	b) Die Ureterligatur	
	II. Diskussion der Kontrollgruppe	37
	III. Immunsuppression mit AMS	42
	IV. Immunsuppression mit ALG	47
E	Zusammenfassung	57
F	Literaturverzeichnis	58

A. Einleitung

Die verlockende Wunschvorstellung, unheilbar kranke Organe auf chirurgischem Wege durch neue zu ersetzen, hat seit Beginn dieses Jahrhunderts zu zahlreichen klinischen (52, 90, 117, 133) und tierexperimentellen (5, 131, 134) Versuchen geführt, Organe auch von solchen Spendern zur Transplantation zu verwenden, die einer anderen zoologischen Spezies angehören als der Empfänger. Die Vorteile der klinischen Xenotransplantation gegenüber der Allotransplantation liegen vor allem in der Umgehung ethischer, juristischer und quantitativer Schwierigkeiten bei der Beschaffung und Entnahme vitaler Spenderorgane (67). Selbst die Verwendung sog. "Kadavernieren" konnte das Problem der Organbeschaffung nicht beseitigen. Die Einrichtung zentraler Verteilungsstellen für HL-A typisierte Nierenallotransplantate stellt den Versuch dar, den akuten Mangel an Spenderorganen zu beheben. Auch bei optimaler Deckung des Bedarfes an verfügbaren Transplantaten müßten jedoch lange Ischämie-Zeiten auf dem Transport in Kauf genommen werden. Eine jederzeit zugängliche Quelle xenogener Organe wäre von den Schwierigkeiten der Organkonservierung befreit.

Bis heute ist es jedoch nicht gelungen, das Problem der heftigen Abstoßung von Xenotransplantaten befriedigend zu lösen. Vaskularisierte Organe von phylogenetisch weit entfernten Spendern werden innerhalb von Minuten bis Stunden nach Bluteintritt durch die Anwesenheit präformierter, natürlicher Antikörper gegen Spendergewebe, die auch Komplement verbrauchen, unter dem Bild der "hyperakuten xenogenen Abstoßungsreaktion" (HXAR) zerstört (18, 97, 112, 116).

Bei taxonomisch engem Verwandtschaftsgrad ist die Prognose von Xenotransplantaten günstiger. So konnten z. B. im System Ratte-Maus, Schaf-Ziege und Schimpanse-Mensch längere Überlebenszeiten beobachtet werden (10, 32, 98, 107).

Der Schimpanse hat sich als der ideale xenogene Spender für den Menschen erwiesen. REEMTSMA (107) brachte 1964 den Beweis, daß sich Schimpan-

sen-Nieren nach Transplantation auf den Menschen prinzipiell wie Allo-transplantate verhalten. Fast alle Patienten verstarben bei funktionierendem Transplantat an einer Sepsis infolge massiver Immunsuppression. Die längste Überlebenszeit betrug 9 Monate.

Pavian-Nieren, von STARZL 1964 zur Transplantation auf den Menschen verwandt, erwiesen sich als weniger günstig (126).

Sowohl im Falle von REEMTSMA als auch von STARZL hatten die Transplantationen den Charakter von Experimenten am Menschen, selbst wenn man berücksichtigt, daß sich die Patienten im terminalen Stadium der Urämie befanden und daß humane Spender nicht verfügbar waren. Seit dem Abschluß dieser beiden klinischen Transplantationsserien erscheinen weitere klinische Xenotransplantationen nicht gerechtfertigt, wenn es nicht gelingt, Methoden zu entwickeln, die spezifisch das Angehen eines Transplantates begünstigen, die aber frei sind von den Nebenwirkungen der unspezifischen herkömmlichen Immunsuppressiva. Eine Ausnahme bilden die extracorporalen Leberperfusionen, für die die gleichen immunologischen Kriterien wie für die Transplantation gelten und die bei der Behandlung des Leberkomas effektiver zu sein scheinen als Austauschtransfusionen. (1a, 1b).

Bis zum Beginn der vorliegenden Arbeit mangelte es an einem geeigneten und praktikablen experimentellen Modell zur Erforschung und Erprobung solcher spezifischer Methoden.

Besonders für den Hund, der heute in die experimentelle Transplantationsimmunologie weltweiten Eingang gefunden hat (135), fehlte ein xenogener, nahverwandter Organspender. Neben Wolf und Rotfuchs, den einzigen europäischen wilden Caniden, kommen in Farmen gezogene Füchse in Frage, meist Silber-, Blau- und Polarfüchse, sowie selten in Zoos gehaltene Wildhunde wie z.B. Dingos und Schakale.

Sinn der vorliegenden Arbeit war es, speziell die Funktionsfähigkeit von Fuchs-Nieren nach Transplantation auf den Hund zu untersuchen.

Weiterhin wurde in diesem engverwandten xenogenen Speziessystem die Beeinflußbarkeit der Abstoßungsreaktion durch Antiseren geprüft, die spezifisch gegen die Lymphozyten bzw. gegen die Makrophagen gerichtet sind,

Zellen, die ursächlich für die akute, zelluläre Form der Abstoßungsreaktion verantwortlich gemacht werden (6, 89, 114, 120, 85a).

B. Methodik

Die Versuche wurden von Mai 1971 bis Dezember 1972 im Institut für chirurgische Forschung der chirurgischen Universitätsklinik München durchgeführt.

1. Versuchstiere

Spender: Als Spender dienten Rot- und Silberfuchse beiderlei Geschlechts mit einem mittleren Gewicht von 4,5 kg. Die Rotfuchse waren wild und wurden vor Versuchsbeginn mindestens drei Wochen in Quarantäne gehalten. Die Silberfuchse entstammten einer Pelztierfarm. Zwölf Stunden vor Operationsbeginn wurde den Tieren bei eingeschränkter Wasserzufuhr Nahrung entzogen.

Empfänger: Als Empfänger dienten Bastardhunde beiderlei Geschlechts mit einem mittleren Gewicht von 13 kg. Ein bis zwei Wochen vor Versuchsbeginn wurden die Tiere mit einem Kombinationsimpfstoff aktiv gegen Staupe, Hepatitis und Leptospirose geimpft. 12 Stunden vor Operationsbeginn erhielten die Tiere ihre letzte Nahrungszufuhr. Sie hatten immer freien Zugang zu Trinkwasser.

2. Präparation und Transplantation

Die Füchse wurden ohne Prämedikation mit 25 ml/kg KG Pentobarbital-Natrium^{**} narkotisiert, endotracheal intubiert und nach Relaxierung mit Succinyl-bis-cholin-chlorid^{***} mit einer Starling-Druckpumpe beatmet. Während der Präparation erhielten die Tiere 50 - 150 ml 0,9% NaCl-Lösung als Infusion. Unter sterilen Verhältnissen wurden nach medianer Laparotomie die beiden Nieren, die Aorta, die Vena cava inferior und die Ureteren dargestellt und mobilisiert. Die Ureteren wurden in ganzer Länge mit einem Blasenpatch abgesetzt. Nach Heparinisieren des Fuchses wurden die Nieren "en bloc" extirpiert, d.h. direkt proximal des Abganges der Nierengefäße wurden die Aorta und die Vena cava inferior abgebunden und ca. 5 cm distal der Nierengefäße durchtrennt. Das Transplantat wurde dann in

^{*} Candur SHL, Behringwerke AG, Marburg

^{**} Nembutal, Deutsche Abbott GmbH, Ingelheim

^{***} Lysthenon, Lentia GmbH, München

auf 4°C gekühlte 0,9% NaCl-Lösung gelegt und über das distale Ende der Aorta sogleich mit ca. 200 ml einer auf 4°C gekühlten Perfusionslösung, modifiziert nach GELIN (14) bei 100 mm Hg blutleer gespült. Diese Lösung bestand aus einer Mischung von gleichen Teilen Rheomacrodex* und 0,9% NaCl-Lösung, zusätzlich versetzt mit Heparin**, 5000 E/l, Procain***, 500 mg/l, und Natrium-bicarbonat, 480 mg/l.

Die Empfänger wurden nach der Präparation der Fuchs-Nieren, jedoch vor deren Extirpation für die Transplantation vorbereitet. Die Hunde wurden ohne Prämedikation mit 25 - 30 mg/kg KG Pentobarbital-Natrium**** i.v. narkotisiert und endotracheal intubiert. Sie atmeten spontan. Über einen Pararektalschnitt wurde die Peritonealhöhle eröffnet. Die Vasa iliaca externa wurden auf einer Länge von 4-5 cm dargestellt. Die Arterie wurde mobilisiert, nach proximal abgeklemmt und nach distal unterbunden und durchtrennt. Die Vene wurde mit einer Satinsky-Klemme gefaßt und mit einem der Vene des Transplantates entsprechenden Schnitt eröffnet. Die Anastomosierung der Gefäße erfolgte im Falle der Arterien End-zu-End, im Falle der Venen End-zu-Seit. Genäht wurde fortlaufend mit einem Faden der Stärke 6/0⁵⁻⁰. Während der Operation wurde das Transplantat durch Kühlkissen auf niedrigen Temperaturen gehalten.

Die Gesamt-Ischämie-Zeit betrug im Mittel 56 min.. Blutungen nach Eröffnen der Anastomosen wurden mit resorbierbarem Gelatineschwamm gestillt. Die Fuchs-Ureteren wurden nach stumpfem Durchstoßen der Blase einzeln in die Blase hineingezogen, sodaß der Blasenpatch des Transplantates jeweils in die Blase des Empfängers hinemhing. An der Serosa der Blase wurden die Ureteren mit ein bis zwei Fäden fixiert. Die Blase selbst wurde mit Catgut verschlossen. Durch Ligatur beider Hunde-Ureteren in Blasennähe wurde die Urinproduktion der Empfänger-eigenen Nieren unterbunden.

Rheomacrodex, Knoll AG, Ludwigshafen
 Heparin Novo, Novo Industrie GmbH, Mainz
 Novocain, Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt
 Nembutal, Deutsche Abbott GmbH, Ingelheim
 Ethiflex, Ethicon GmbH, Hamburg
 Gelitta, B. Braun, Melsungen

Nach Lagerung der Nieren im Abdomen, z.T. durch Fixierung am parietalen Peritoneum, wurden die Bauchdecken in üblicher Weise verschlossen.

3. Postoperative Pflege

Nach der Operation wurden die Tiere in klimatisierte Einzelboxen gebracht. Zur Vermeidung von Infektionen erhielten sie prophylaktisch täglich 1g Ampicillin^{*}. Bei ungenügender Nahrungsaufnahme wurden sie mit Elektrolytlösungen, 5% Laevulose und Aminofusin^{***} substituiert. Täglich wurden den Hunden Blutproben zur Gewinnung von Serum entnommen. Der Urin wurde, soweit möglich, aufgefangen. Aus technischen Gründen konnten die Hunde nicht in Stoffwechselkäfigen gehalten werden, sodaß eine Bilanzierung ausgeschlossen war.

4. Analysen

a) Messungen

S-Kreatinin und S-Harnstoff mit der Biochemica Test Kombination[†].

Osmolarität von Serum und Urin kryoskopisch^x.

Serumelektrolyte Na⁺ und K⁺ flammenphotometrisch^{xx}.

Protein im Urin photometrisch mit der Biuret-Methode^{xxx}.

Glucose im Urin mit der Toluol-Methode.

Gewicht der Nieren vor Transplantation und nach Versuchsende.

Sämtliche Signifikanzen wurden maschinell nach dem Student t-Test ermittelt.

† Binotal, Boehringer, Mannheim

†† Fa. Pfrimmer

*** Boehringer, Mannheim

x Osmometer, Dr.-Ing. H. Knauer GmbH, Berlin

xx Flammenphotometer Eppendorf, Netheler Hinz, Hamburg

xxx Eiweißpack, Fa. Asal, Berlin

b) Immunologische Untersuchungen

Komplementbindungsreaktion nach Wassermann (57). Als Antigen dienen Fuchs-Nieren und Leberhomogenat.

Aktive Hämagglutination von Fuchs-Erythrozyten durch gegen diese gerichtete Xenohämagglutinine im Serum der Empfänger (57).

Zytotoxische Antikörper gegen Lymphozyten und Makrophagen wurden nach der Methode von KISSMEYER-NIELSEN und KERBYE (61) und WALFORD et al. (138) bestimmt.

c) Histologische Untersuchungen

Von jeder Niere wurden nach Versuchsende Gewebsstücke in gepuffertem Formalin bzw. Acrylat fixiert und nach Giemsa und PAS-Methen-Amin-Silber bzw. HE, van Gieson und PAS gefärbt.

d) Immunhistologische Untersuchungen

Mit fluoreszierenden Antisera wurden die Fuchs-Nieren nach Fixierung durch flüssige Luft auf Einlagerung von IgG, Complement, Albumin, Fibrinogen und Thrombozyten untersucht.

e) Funktionskontrollen

- Ausscheidungsurographie^{*}: Die Tiere erhielten intravenös 0,36 g Na-Jodthalamat und 0,24 g Methylglucamin-Jodthalamat^{***} pro kg Kg. Über Bildwandler konnte der Zeitpunkt des Eintritts des Kontrastmittels in das Nierenhohlraum bestimmt werden.
- Angiographie^{****}: Durch Katheterisieren der contralateralen Art. femoralis mittels Seldingertechnik konnten die Fuchs-Nierengefäße dargestellt werden. Während der Injektion von 5 ml Conray 70¹⁰⁰ wurden

Die Ausscheidungsurogramme wurden in Zusammenarbeit mit Priv. Doz. Dr. F. Eisenberger von der urologischen Universitätsklinik München angefertigt.

Conray EV, Byk Gulden, Konstanz

Die angiographischen und Radioisotopenuntersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit Dr. U. Klein, Dr. R. Rothe und Dr. K.J. Pfeiffer vom Rieder-Institut der Universität München durchgeführt.

Fa. Byk Gulden, Konstanz

Serienbilder nach dem folgenden Schema angefertigt:

- 0 - 2 sec. 2 Bilder / sec.
- 2 - 4 sec. 1 Bild / sec.
- 4 - 10 sec. Pause
- 11 - 12 sec. 1 Bild / sec.

- Nuclearmedizinische Untersuchungen*:

1. Funktionsszintigraphie mit der Dynacamera II** nach Injektion von 100 μ Ci ^{131}J -Hippuran. Gleichzeitig wurden Sequenzszintigramme und Funktionskurven über Niere und Blase registriert.
2. Bestimmung der ^{131}J -Hippuran-Clearance nach Oberhausen in demselben Untersuchungsgang (99).

5. Herstellung des Antihundemakrophagenserums (AMS)

In Anlehnung an die von FISHMAN (34) erstmalig vorgeschlagene Methode erhielten 10 - 15 kg schwere, mischrassige Hunde eine einmalige, intra-peritoneale Injektion einer 5% Proteose-Peptone Lösung^x. 48 Stunden später wurden die Tiere getötet, die Bauchhöhle wurde eröffnet und das Peritonealexsudat unter mehrmaligem Spülen mit Hank-Lösung gewonnen. Das durch Zentrifugieren erhaltene Zellsediment wurde in Hank-Lösung gewaschen. Es bestand aus 50 - 70% Makrophagen, 10 - 30% Lymphozyten und Granulozyten und 3 - 5 Gewebsmastzellen. Mit den gewonnenen Peritonealzellen wurde ein Pferd immunisiert. Dabei wurde zuerst eine einmalige intrakutane Injektion von 15×10^9 Zellen + komplettes Freund Adjuvans verabreicht, danach über 11 Wochen wöchentlich ca. $5 - 10 \times 10^9$ Peritonealzellen intravenös, verteilt auf mehrere Portionen, bis eine erste Blutung vorgenommen wurde. Weitere Blutungen wurden in 4 - 5 wöchigen Abständen durchgeführt, wobei in den Intervallen einmal wöchentlich mit Zellzahlen um 10×10^9 intravenös geboostert wurde. Das gewonnene

Die angiographischen und Radioisotopenuntersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit Dr. U. Klein, Dr. R. Rothe und Dr. K. J. Pfeiffer vom Rieder-Institut der Universität München durchgeführt.

Fa. Picker

x Difco USA, Vertrieb Otto Norwald, Hamburg

Serum wurde gepoolt, hitzeinaktiviert, zweimal gegen gewaschene Hundeerythrozyten und einmal gegen gewaschene Hundemilz-Zellen im Verhältnis 1 : 1 bei Zimmertemperatur über 2 Stunden absorbiert. Nach Filtration durch einen Bakterienfilter wurde das Serum in kleinen Portionen bei -20°C gelagert.

Das gebrauchsfertige AMS hatte einen Titer an Makrophagen agglutinierenden Antikörpern von 1 : 64. Es enthielt keine Hämagglutinine, kaum zytotoxische Antikörper gegen Hundelymphozyten (Titer 1 : 4) und keine präzipitierenden Antikörper gegen Serumbestandteile. Allerdings waren gegen Organewebe (Leber, Niere) gerichtete, Complement bindende Antikörper im absorbierten Antiserum noch nachweisbar (Titer 1 : 16).

6. Herstellung des Antihundelymphozytenglobulins (ALG)

Zunächst wurde nach der Methode von PICHLMAYR (101) ein heterologes Antilymphozytenserum (ALS) hergestellt. Dabei wurden die zur Immunisierung benötigten Lymphozyten aus der Lymphe des ductus thoracicus von mehreren, 30 - 80 kg schweren, mischrassigen Hunden gewonnen. Die Drainage erfolgte thorakal, d.h. über einen Rippenbogenrandschnitt links wurde nach Eröffnen des Zwerchfells der ductus thoracicus mit einem Polyäthylenkatheter kanüliert.

Die Lymphe wurde in einem gekühlten Gefäß aufgefangen, welches 100 ml Hank-Lösung und 2500 E Heparin[®] enthielt. Während der Drainage wurden die Hunde in Narkose gehalten. Die Zellen der gewonnenen Lymphe wurden abzentrifugiert, zweimal mit Hank-Lösung gewaschen und auf eine Konzentration von $1 - 3 \times 10^4$ Lymphozyten/mm³ gebracht. Mit dieser Suspension wurde zweimal wöchentlich ein Pferd durch intravenöse Injektion immunisiert. Die Einzeldosis betrug zu Beginn $0,2 \times 10^9$ Zellen und wurde ab der 2. Woche langsam bis zu 2×10^9 Zellen am Ende der 6-wöchigen Grundimmunisierung erhöht. Nach der 6. Woche wurden Boosterinjektionen von $1,5 - 2,5 \times 10^9$ Lymphozyten einmal wöchentlich, nach einem halben Jahr alle 14 Tage gegeben. Adjuvantien wurden nicht verwendet.

Das Pferd wurde in Abständen von 2 - 3 Wochen, jeweils 5 - 6 Tage nach der letzten Injektion zur Serumgewinnung geblutet. Das Serum wurde gepoolt, hitzeinaktiviert und mehrfach gegen Hundeerythrozyten absorbiert.

bis der Titer der Hämagglutinine auf 1 : 8 reduziert war.

Aus dem so gewonnenen Antilymphozytenserum (ALS) wurden die Globuline durch Fällung mittels NH_4SO_4 isoliert und mit 0,9% NaCl zu einer Lösung mit einem Proteingehalt von 4,4 g% aufgeschwemmt. Diese Lösung hatte einen lymphozytotoxischen Titer von 1 : 4096 und einen Hämagglutinationstiter von 1 : 2. Nach Filtration durch einen Bakterienfilter wurde das so gewonnene Antilymphozytenglobulin (ALG) in kleinen Portionen bei -20°C gelagert.

7. Differentialblutbild

Leukozyten und Thrombozyten (13) wurden täglich vor der Injektion von AMS bzw. ALG gezählt.

Am 1. Behandlungstag wurde ein Tagesprofil erstellt: 1, 3 und 6 Stunden nach Injektion der Antiseren wurden die Leukozyten und die Thrombozyten gezählt und ein Blutaussstrich angefertigt, der nach Pappenheim gefärbt wurde.

8. Gruppeneinteilung

Insgesamt wurden 45 Transplantationen durchgeführt. 16 Tiere gingen frühzeitig durch interkurrente Komplikationen verloren. Einzelheiten sind aus den Tabellen 1 - 3 ersichtlich.

Gruppe 1: Kontrollgruppe. Keine Immunsuppression (n = 8).

Gruppe 2: Immunsuppression durch AMS (n = 5).

Dosierung: 0,3 ml/kg Kg pro Tag.

Applikationsart: i.v.

Applikationsdauer: Drei Tage vor bis sechs Tage nach Transplantation.

Gruppe 3: Immunsuppression durch ALG (n = 10).

Dosierung: 22 mg / kg Kg pro Tag.

Applikationsart: i.v.

Applikationsdauer: Drei Tage vor Transplantation bis Versuchsende.

Gruppe 4: Kontrollgruppe nur für immunhistologische Untersuchungen.
Keine Immunsuppression.

- a) Nierenbiopsien direkt nach Transplantation und in Vollnarkose am 1., 2., 3. und 4. Tag nach Transplantation.
(n = 3)
- b) wie a, jedoch abweichend von der üblichen Methodik (Ureterligatur) vor Transplantation beidseitige Nephrektomie der Empfänger (n = 3).

C. Ergebnisse

I. Kontrollgruppe

a) Überlebenszeit der Empfänger

Überlebenszeit, Stärke der Abstoßungsreaktion und Todesursachen nach Transplantation bei 16 unbehandelten Hunden sind aus Tab. 1 ersichtlich.

Die längste Überlebenszeit betrug in 2 Fällen 8 Tage (Hund 1 und 6). 8 Hunde starben an Urämie infolge Abstoßung zwischen dem 5. und 8. Tag nach Transplantation. Ein Hund erlag am 4. postop. Tag einem Invaginationsileus. In den transplantierten Fuchs-Nieren zeigten sich histologisch nur geringgradige Anzeichen einer Abstoßungsreaktion. 12 Stunden (Hund 5), einen Tag (Hund 8) und 2 Tage (Hund 13) nach Transplantation fehlten histologisch jegliche Anzeichen einer Transplantatreaktion.

Die mittlere Überlebenszeit der Kontrolltiere betrug bei Ausschluß der bis zum 4. Tag nach Transplantation an interkurrenten Komplikationen verstorbenen Tiere $6,5 \pm 0,4$ Tage ($n = 8$).

b) Verhalten der Serum- und Urinwerte

Abb. 1 zeigt den Verlauf der Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen im Serum der Empfänger. Die Werte steigen postoperativ rasch an, erreichen jedoch am 3. Tage ein Plateau, das bis zum Tode der Tiere aufrechterhalten wird.

Tabelle 1. Ergebnisse xenogener Nieren-Transplantation beim Hund ohne Immunsuppression (Kontroll-Gruppe).

Hund-Nr.	Überlebenszeit (Tage)	Histologischer Befund der Nieren		Todesursache
		Abstoßungsreaktion	Bemerkung	
a) Interkurrente, abstoßungsunabhängige Todesfälle				
4	4	-	Nekrose	Abknickung der Nierenvene (Urämie)
5	12h	O	normal	Verblutung (Gerinnungsstörung)
8	1	O	normal	Einschläfern (Staupe)
10	3	-	Nekrose	Sepsis (bakterielle Zersetzung des Trpl.)
12	2	-	Nekrose	dt.
13	2	O	normal	Staupe
14	4	+	geringgradige AX AR	Invagination
26	3	-	Nekrose	Abknickung der Nierenvene (Urämie)
b) Todesfälle infolge Abstoßung				
1	8	+++	massive AX AR	Urämie
2	7	++	mittelgradige AX AR	"
3	5	+	minimale AX AR	"
6	8	+++	massive AX AR	"
7	5	++	mittelgradige AX AR	"
9	6	++	mittelgradige AX AR	"
11	7	+	geringgradige AX AR	"
12	6	+	geringgradige AX AR	"

AX AR = akute xenogene Abstoßungsreaktion

- - kein histologischer Befund
O = keine AR

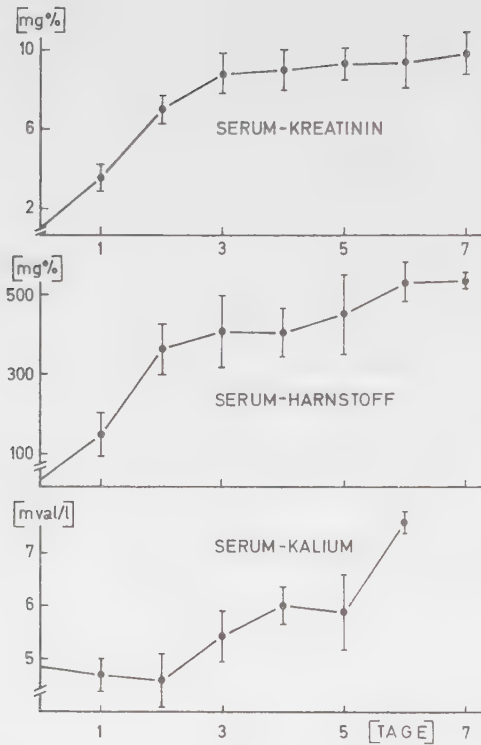


Abb. 1. Verhalten der Kreatinin-, Harnstoff- und Kaliumwerte im Serum der Empfänger (Kontrollgruppe). Tag O ist der Tag der Transplantation. (n = 8)

Tab. 2 gibt Aufschluß über die Osmolarität des von den Fuchs-Nieren produzierten Urins. Angegeben sind die Mittelwerte des Urin-Plasma-Quotienten. Diese liegen in jedem Falle über 1,0. Im einzelnen erreichte der Urin Werte bis zu 700 mosmol/l, während die Osmolarität des Serums im Bereich der Norm (ca. 300 mosmol/l) blieb.

Tag	1	2	3	4	5	6	7
U/P _{osm.}	1,41	1,35	1,39	1,27	1,29	1,29	1,06
n	3/8	7/8	6/8	3/8	3/7	3/5	3/3

Tab. 2 U/P-Quotient der Osmolaritäten von Urin und Plasma. Aus techn. Gründen war es nicht möglich, von jedem Hund täglich eine Urinprobe zu gewinnen.

Die Serumelektrolyte Na^+ und K^+ verhielten sich unterschiedlich. Während die Konzentration des Natriums von der Transplantation unbeeinflusst blieb, stieg der K^+ -Spiegel nach dem 2. postoperativen Tag an und erreichte Werte von über 7 mval am 6. postop. Tag (Abb. 1).

Die Konzentration der Glucose im Urin stieg in keinem Fall über 20 mg%.

Eiweiß war im Urin nicht nachweisbar.

c) Ergebnisse der Funktionskontrollen

Die Urinproduktion setzte noch intraoperativ ein und wurde bis einen Tag vor dem Tode der Tiere aufrechterhalten. Die Menge des Urins betrug 30 - 50 ml pro Tag.

- Ausscheidungsurogramm: Das harnableitende Hohlsystem der Fuchs-Nieren war in den ersten 4 Tagen genügend kontrastreich darstellbar, d.h. bis zu einem Kreatininspiegel von 9 mg%, in einem Fall (Hund 6) noch am 6. postop. Tag (Abb. 4). Dabei war die Ausscheidung immer verzögert: Erst 30 min. nach Injektion des Kontrastmittels wurden die Nierenbecken im Röntgenbild sichtbar (normal 5 min.). Hinweise auf die Abstoßung ergaben sich aus der Größenzunahme des Längsdurchmessers der Nieren (von 3,3 auf 5,5 cm).

Die gestauten Empfänger-eigenen Nieren stellten sich bereits am 1. Tag nach der Operation nur noch "nephrographisch" dar, d.h. das Parenchym speicherte das Kontrastmittel, das Nierenhohlsystem blieb jedoch "stumm".

- Angiographie: Am ersten postop. Tag war eine vollständige Füllung des Gefäßbaumes bis in den Bereich der Interlobararterien zu verfolgen. Die Nierenrinde war deutlich vom Mark abgesetzt. Am 4. postop. Tag hatte



Abb. 2. Angiographische Darstellung der Fuchs-Nieren 4 Tage nach Transplantation bei einem unbehandelten Hund. Der Gefäßbaum ist deutlich sichtbar. Die Rinde ist vom Mark abgegrenzt.



Abb. 3. Angiographie einer Fuchs-Niere 6 Tage nach Transplantation auf einen unbehandelten Hund. Rarefizierung der Arterien mit Gefäßabbrüchen. Die Mark-Rindengrenze ist überwiegend verwaschen. Die 2. Fuchs-Niere ist nicht mehr durchblutet.



Abb. 4. Urographische Darstellung der Fuchs-Nieren 6 Tage nach Transplantation ohne Immunsuppression. Deutlich sichtbar ist ein mit Kontrastmittel gefülltes Nierenbecken und der dazugehörige Ureter. Der obere Pol der Niere ist durch einen Silberclip an der Nierenkapsel gekennzeichnet. Die 2. Niere ist von der Wirbelsäule überlagert.

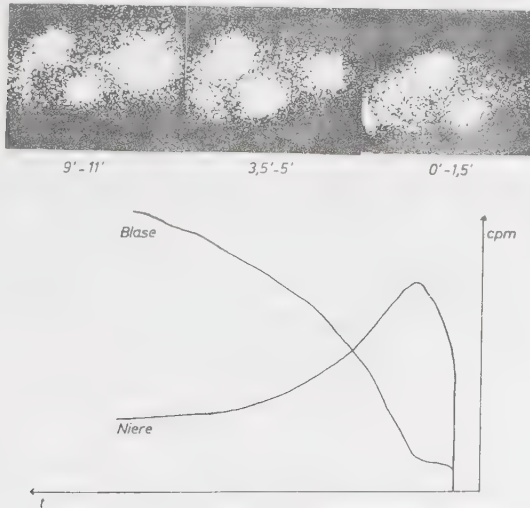


Abb. 5. Sequenzszintigraphie und Funktionskurven mit ^{131}J -Hippuran bei einem unvorbehandelten Fuchs in Narkose. Nach 1,5 min. ist die Blase im Szintigramm noch nicht erkennbar. Nach 9-11 min. befindet sich der überwiegende Teil der Aktivität in der Blase.

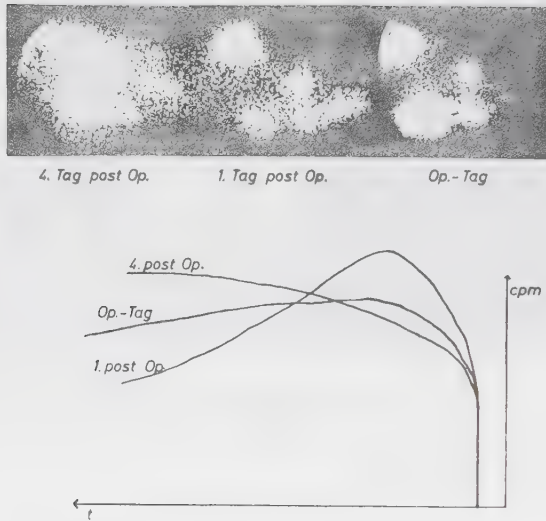


Abb. 6. Szintigraphische Verlaufskontrolle bei Hund 32. Alle Szintigramme sind nach 10 - 12 min. aufgenommen. Die Funktionskurven beschreiben die Aktivität über den Fuchs-Nieren. Am OP-Tag bleibt die Blase im Beobachtungszeitraum stumm. Erkennbar sind die stark Aktivität speichernden Empfänger-eigenen Nieren, daneben die kleineren Fuchs-Nieren. Am 1. postop. Tag ist eine Funktionsverbesserung eingetreten. Die Blase erscheint im Bild. Am 4. postop. Tag zeigt das Nephrogramm einen Akkumulationstyp. Die Fuchs-Nieren sind im Szintigramm noch angedeutet erkennbar.

sich das Bild noch nicht wesentlich geändert (Abb. 2). Am 6. Tag nach Transplantation waren die Nieren durch Gefäßabbrüche und eine Rarefizierung der Arterien gekennzeichnet. Die Mark-Rindengrenze war verwischt (Abb. 3).

- Sequenzszintigraphie: Die nuclearmedizinischen Untersuchungen konnten nur in Abstimmung mit dem klinisch notwendigen Routinebetrieb durchgeführt werden. Eine statistische Zusammenfassung der Ergebnisse war daher nicht sinnvoll. Als Beispiel für eine Verlaufskontrolle diente Hund 32: Die Clearance von ^{131}J -Hippuran beim unbehandelten Fuchs betrug (in Vollnarkose) 2 ml/min. pro g Nierengewicht. Die erste Aktivität in der Blase erschien nach 2 min. (Abb. 5). Am OP-Tag, direkt nach Transplantation, betrug die Clearance beim Empfänger 2,4 ml/g·min.. Ein großer Anteil an diesem Wert kommt den Empfänger-eigenen Nieren zu, da die Ausscheidung der Fuchs-Nieren verzögert war (Abb. 6). Am 1. postop. Tag betrug die Clearance 1,7 ml/g·min.. Nach 3 min. erschien jedoch bereits Aktivität in der Blase. Das Nephrogramm zeigte eine deutliche Erholung der Fuchs-Nieren (Abb. 6). Die Empfänger-eigenen Nieren speicherten im Vergleich zum Vortag wenig Aktivität. Am 4. postop. Tag zeigte das Nephrogramm einen Akkumulationstyp. Auch später als nach 11 min. stellten sich Fuchs-Nieren und Blase nur schwach dar.

d) Ergebnisse der immunologischen Untersuchungen

Das Serum der Empfänger enthielt keine präformierten, natürlichen Antikörper gegen Fuchs-Antigene, weder Xenohämagglutinine noch xenogene Complement bindende Antikörper gegen Antigene aus Nieren- oder Leberhomogenat. Complement bindende Antikörper waren auch nach Transplantation nicht nachweisbar. Hämagglutinine traten jedoch bereits am 4. postop. Tag auf (Abb. 8). Bei einem Empfänger (Hund 6) konnte durch Rekanalisieren der eigenen Ureteren ein Überleben des Tieres nach Transplantatentfernung (am 8. Tag) erreicht werden. Bei diesem Hund stieg der Titer der Hämagglutinine weiter an und erreichte am 5. Tag nach Transplantatentfernung einen Wert von 1 : 128 (Abb. 8). Eine Sepsis verhinderte das weitere Verfolgen der Hämagglutinine bei diesem Tier.

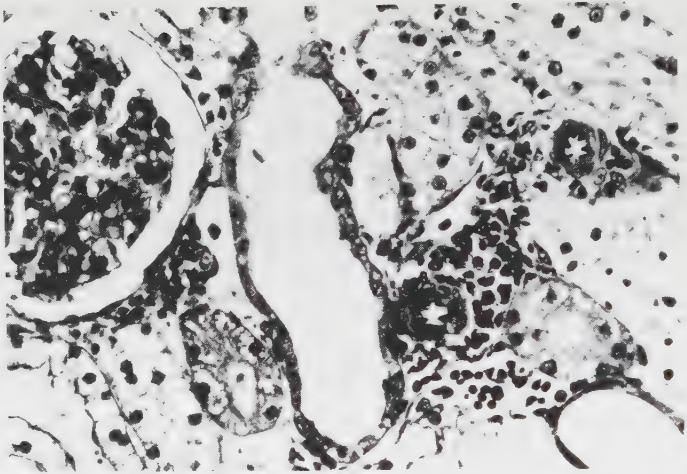


Abb. 7. Histologisches Präparat einer Fuchs-Niere 4 Tage nach Transplantation. Keine Immunsuppression. Objektivvergrößerung 25-fach.

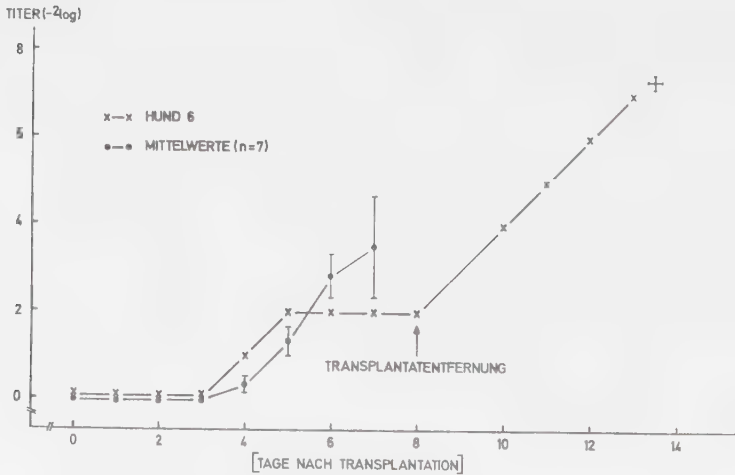


Abb. 8. Verlauf der Xenohämagglutinine gegen Fuchserythrozyten im Serum der Empfänger. (n = 8).

e) Pathologie der Fuchs-Nieren

1. Makroskopisch: Das Gewicht der Fuchs-Nieren (rechte + linke Niere) betrug vor Transplantation im Mittel 39 g. Am 4. postop. Tag blieb das Gewicht unverändert (Hund 14). Das mittlere Gewicht aller abgestoßenen Nieren-"blöcke", einschließlich der nur geringgradig zellulär infiltrierten, betrug 88 g. Das höchste gemessene Gewicht betrug 132 g (Hund 6 nach 8 Tagen). Die abgestoßenen Nieren waren diffus hämorrhagisch infarziert. Die Nierengefäße enthielten keine Thromben, sodaß ein Funktionsverlust durch Thrombosierung an der Anastomose ausgeschlossen war.

2. Mikroskopisch: 12 Stunden, einen Tag und zwei Tage nach Transplantation (vergl. Tab. 1) war der histologische Befund der Fuchs-Nieren, abgesehen von geringen Zeichen regionaler Mangeldurchblutung, normal. Ab dem 4. Tag entwickelte sich das typische Bild einer akuten Abstoßung, wie sie bei Allotransplantaten bekannt ist. D.h. zunächst bildeten sich herdförmig, vor allem perivasal, aber auch intertubulär, Zellinfiltrate aus Lymphozyten, lymphoblastenartigen Zellen und wenigen Plasmazellen. Das Interstitium war ödematös verbreitert (Abb. 7). Diese Prozesse generalisierten sich mit fortschreitender Abstoßung am 5. - 8. Tag nach Transplantation und boten dann das Bild einer diffusen Infiltration des Interstitiums mit mononukleären Zellen und eines interstitiellen Ödems (Abb. 9).

f) Immunhistologie

Die für eine humoral bedingte Abstoßung typische lineare Fluoreszenz entlang der glomerulären Basalmembran konnte nicht nachgewiesen werden. Auch war das Endothel der Gefäße frei von Fluoreszenz. Es wurden lediglich vereinzelt schwache, fraglich-spezifische Reaktionen an der glomerulären Basalmembran beobachtet. Diese traten allerdings bereits am Tage der Transplantation auf, unmittelbar nach Beginn der xenogenen Durchblutung. Auch bei den drei Hunden, deren eigene Nieren vor Transplantation entfernt wurden, war der immunhistologische Befund der Fuchs-Nieren negativ.

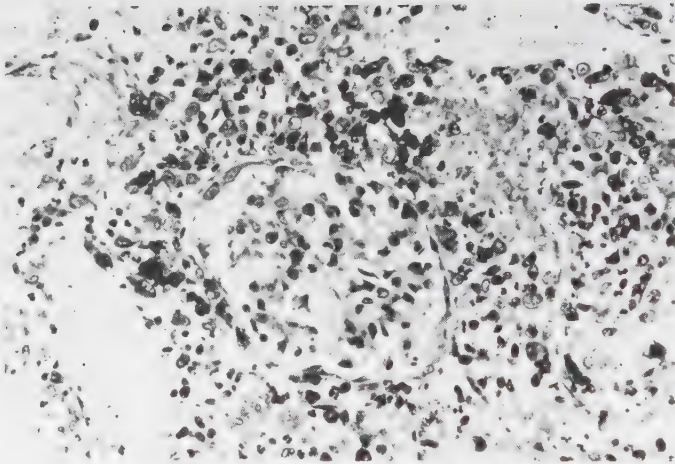


Abb. 9. Histologisches Präparat einer Fuchs-Niere am 8. Tag nach Transplantation. Keine Immunsuppression. Objektivvergrößerung 25-fach.

II. Ergebnisse nach Behandlung mit AMS (Gruppe 2)

a) Überlebenszeiten der behandelten Empfänger

Überlebenszeiten, histologischer Befund und Todesursachen nach xenogener Nierentransplantation bei 9 mit AMS behandelten Hunden sind aus Tab. 3 ersichtlich.

Die längste Überlebenszeit betrug in 3 Fällen 17 Tage. 2 Hunde lebten 14 Tage. Die mittlere Überlebenszeit der mit AMS behandelten Hunde betrug bei Ausschluß der an interkurrenten Komplikationen verstorbenen Tiere $15,8 \pm 0,7$ Tage ($n = 5$).

Der Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe ($6,5 \pm 0,4$ Tage, $n = 8$) ist mit $p < 0,005$ hoch signifikant.

b) Verhalten der Serumwerte

Abb. 11 zeigt das Verhalten der Harnstoff- und Kreatininwerte im Serum der Empfänger im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bemerkenswert ist das Absinken der Konzentrationen beider harnpflichtiger Substanzen nach dem 6. bzw. 8. postop. Tag bis auf annähernd Normalwerte am 10. bzw. 11. postop. Tag. Danach steigen die Werte wieder steil an.

c) Funktionskontrollen

Die transplantierten Fuchs-Nieren produzierten bis einen Tag vor dem Tode der Empfänger Urin, dessen Osmolarität immer über der des Serums lag (U/P-Quotient > 1). Der höchste gemessene Urin-Wert lag bei 1085 mosmol/l.

Die urographische Darstellung des harnableitenden Systems ergab folgende Befunde: Bis 11 Tage, in einem Fall (Hund 17) bis zum 15. Tag nach Transplantation war eine deutliche Füllung der Nierenbecken im Röntgenbild sichtbar. Die Ausscheidung war verzögert. In den folgenden Tagen stellten sich die Nieren nur noch nephrographisch dar.

Die Sequenzszintigraphie konnte bis zum 11. Tage nach Transplantation eine befriedigende Funktion des Transplantates nachweisen (Clearance 2 ml/g. min.). Ab dem 12. Tag trat eine Verlängerung des intrarenalen Heparin-Transportes auf mit zunehmender Verzögerung der Ausscheidung in die Blase.

Tabelle 3. Behandlungsergebnisse mit Antimakrophagenserum
nach xenogener Nierentransplantation beim Hund

a) Interkurrente, abstoßungsunabhängige Todesfälle

15	7	-	Nekrose	Nierenarterien- thrombose
16	7	+	geringgradige AR	Staupe
21	3	-		Sepsis
25	4	-	Nekrose	Urämie

b) Todesfälle infolge Abstoßung oder möglicher Abstoßung

17	17	+	geringgradige AR	Urämie
27	17	-	Nekrose	Urämie
28	14	+	geringgradige AR	Urämie
42	17	-	Nekrose	Urämie
43	14	+	geringgradige AR	Urämie

AR = Abstoßungsreaktion

- = kein histologischer Befund

+ = geringe Zeichen einer zellulären AR

d) Verhalten der Antikörper

Im Serum der mit AMS behandelten Empfänger konnten in keinem Fall Complement-bindende Antikörper gegen Antigene aus Nieren- oder Leberhomogenat vom Fuchs nachgewiesen werden. Hämagglutinine gegen Fuchs-Erythrozyten traten in 2 Fällen am 13., in einem Fall am 14. postop. Tag auf (Kontrollen: 4. postop. Tag) und erreichten Titer bis zu 1 : 32 am 16. Tag nach Transplantation.

e) Histologie

Unter AMS-Therapie fand sich in den Fuchs-Nieren histologisch eine im Vergleich zur Kontrollgruppe geringgradige perivasale Infiltration aus wenigen Plasmazellen, Lymphozyten und Lymphoblasten-artigen Zellen in allen nicht nekrotischen Transplantaten (Abb. 10). Eindeutige quantitative Unterschiede innerhalb des Beobachtungszeitraumes vom 7. - 17. Tag waren nicht erkennbar. Nur in einer 14 Tage nach Transplantation entnommenen Niere (Hund 43) zeigten sich innerhalb mononukleärer Zellinfiltrate fibrinoide Gefäßnekrosen mit wenigen Granulozyten in der Media.

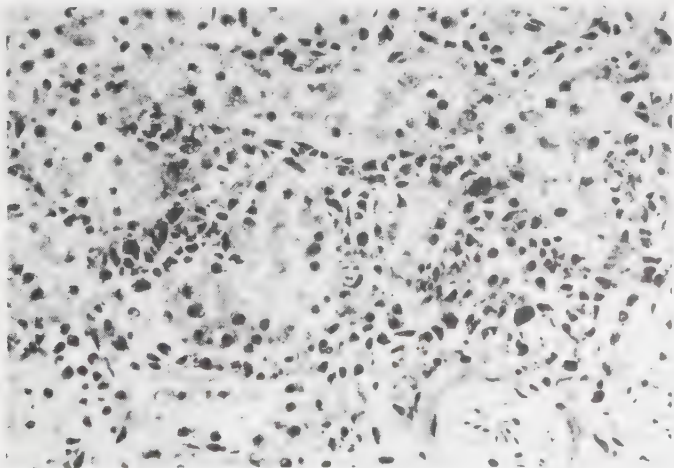


Abb. 10. Histologisches Präparat einer Fuchs-Niere 14 Tage nach Transplantation. Immunsuppression mit AMS. Objektivvergrößerung 25-fach.

f) Immunhistologie

Eine Beteiligung von Antikörpern am Abstoßungsgeschehen konnte durch die immunhistologischen Untersuchungen ausgeschlossen werden. Lediglich in einer Niere (Hund 43) wurde Complement in der Gefäßmedia gefunden (14 Tage nach Transplantation). Hunde-IgG war nur im Zytoplasma mononukleärer Infiltratzellen vereinzelt nachweisbar.

g) Verträglichkeit des AMS

Während der gesamten Behandlungsdauer (10 Tage) wurde AMS gut vertragen. Nur vereinzelt wurde Übelkeit direkt nach Injektion beobachtet. Anaphylaktische Erscheinungen traten nicht auf.

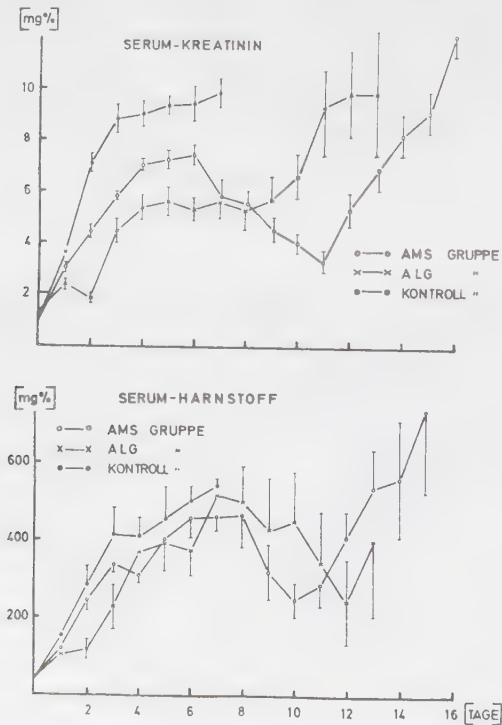


Abb. 11. Verhalten von Kreatinin und Harnstoff im Serum der Empfänger. Tag 0 ist der Tag der Transplantation.

h) Wirkung von AMS auf das Blutbild

Eine Stunde nach der ersten intravenösen Injektion von AMS sank die Zahl der peripheren Leukozyten auf etwa die Hälfte und kehrte nach 6 Stunden annähernd auf ihren Ausgangswert zurück (Abb. 12). Die Lymphozyten wurden durch AMS nicht beeinflusst. Abb. 12 zeigt vielmehr eine steigende Tendenz der Lymphozyten nach AMS-Injektion.

Bei Behandlung von 3 Hunden über 10 Tage mit AMS ohne Nierentransplantation blieb der tägliche Null-Wert der Leukozyten und auch der Lymphozyten über 100% des Ausgangswertes vor Therapiebeginn.

Die Thrombozyten wurden durch AMS nicht beeinflusst.

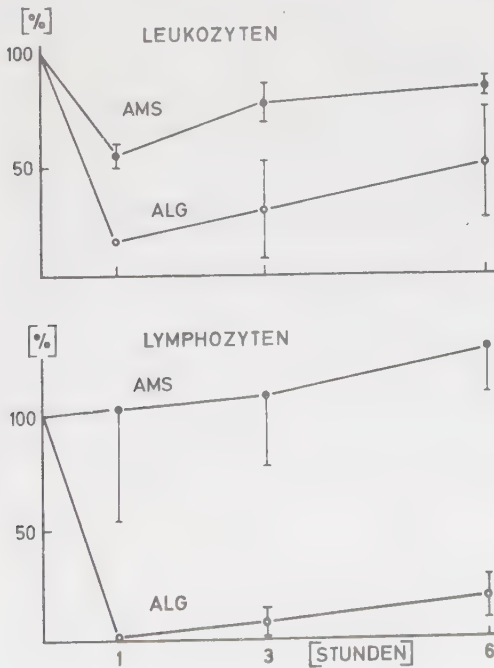


Abb. 12. Verhalten der Leukozyten und Lymphozyten nach erstmaliger Injektion von AMS bzw. ALG. Ausgangswert = 100%.

III. Ergebnisse nach Behandlung mit ALG (Gruppe 3)

a) Überlebenszeiten der behandelten Empfänger

Aus Tabelle 4 sind Überlebenszeiten, histologischer Befund und Todesursache nach xenogener Nierentransplantation bei 14 mit ALG behandelten Hunden ersichtlich.

Die längste Überlebenszeit betrug 38 Tage. Die mittlere Überlebenszeit der mit ALG behandelten Hunde betrug bei Ausschluß der an interkurrenten Komplikationen verstorbenen Tiere und des ungewöhnlich lang überlebenden Hundes Nr. 33 $13,4 \pm 1,03$ Tage. Der Unterschied zur Kontrollgruppe ($6,5 \pm 0,4$ Tage, $n = 8$) ist hoch signifikant ($p < 0,005$). Der Unterschied gegenüber der AMS-Gruppe ($15,8 \pm 0,7$ Tage, $n = 5$) ist nicht signifikant.

b) Verhalten der Serumwerte

Abb. 11 zeigt das Verhalten der Harnstoff- und Kreatininwerte im Serum der mit ALG behandelten Empfänger. Im Falle des Harnstoffes bot sich ein ähnliches Bild wie in Gruppe 2 mit einem raschen postop. Anstieg des Serumspiegels und einem Abfall der Werte ab dem 8. Tag bis auf wenig über 200 mg % am 14. Tag nach Transplantation. Im Falle des Kreatinins war der Verlauf nicht so typisch ausgeprägt, was darauf zurückzuführen ist, daß das Maximum des 1. Kreatinin-Anstiegs bei den einzelnen Hunden stark verschoben war. Dementsprechend verläuft die Kurve der Mittelwerte flacher. Der weitere Verlauf nach dem 8. Tag war ausgesprochen unterschiedlich, was an den großen mittleren Fehlern des Mittelwertes abzulesen ist. Die Konzentrationen reichen hier im Einzelnen von Normalwerten bis zu 18 mg%.

c) Funktionskontrollen

Die transplantierten Fuchs-Nieren produzierten unter der ALG-Behandlung bis einen Tag vor dem Tode der Empfänger Urin, dessen Osmolarität immer über der des Serums lag. Im einzelnen wurden Urinwerte bis zu 1600 mosmol/l gemessen. Eiweiß wurde im Urin nicht gefunden.

Die i.v. Urographie wurde nur sporadisch zur Diagnostik herangezogen. Bemerkenswert sind jedoch normale Urogramme am 9. (Hund 30), am 16.

Tabelle 4. Behandlungsergebnisse mit Antilymphozytenglobulin nach xenogener Nierentransplantation beim Hund.

Hund Nr.	Überle- benszeit (Tage)	<u>Histol. Befund der Nieren</u>		Todesursache
		Abstoßungs- reaktion	Bemerkung	
a) Interkurrente, abstoßungsunabhängige Todesfälle				
31	2	0	normal	Herzversagen
35	10	0	normal	Sepsis
36	10	0	normal	Magenblutung
38	10	0	normal	Harnstau
39	9	-	Nekrose	Nierenarterien- thrombose
41	12	0	normal	Pneumonie
44	2	0	normal	Pneumonie
45	7	0	normal	Pneumonie
b) Todesfälle infolge Abstoßung oder möglicher Abstoßung				
29	13	-	Nekrose	Urämie
30	15	-	Nekrose	Urämie
33	38	(+)	geringe AR	Pneumonie
34	19	-	Nekrose	Urämie
37	16	-	Nekrose	Urämie
40	14	+	geringe AR	Urämie

AR = Abstoßungsreaktion

0 = Keine histologischen Zeichen der Abstoßung

- = Kein histol. Befund

+

(Hund 34) und am 28. Tag (Hund 33) nach Transplantation. Regelmäßige und somit statistisch auswertbare Bestimmungen der Clearance-Werte konnten aus den zuvor erwähnten organisatorischen Gründen nicht durchgeführt werden. Jedoch waren die sequenz-szintigraphischen Untersuchungen jeweils von großem Aussagewert für die Beurteilung des Funktionsverhaltens der Nieren nach Transplantation. Die Ergebnisse werden daher exemplarisch an zwei Hunden dargestellt:

1. Hund 41, 12 Tage Überlebenszeit: In den ersten 8 Tagen war der intrarenale ^{131}J -Hippuran-Transport verzögert (20 - 30 min.). Das Nephrogramm zeigte einen Akkumulationstyp (Abb. 13). Am 9. Tag hatte sich die Funktion weitgehend normalisiert: Die Clearance betrug 1,5 ml/g·min., innerhalb der ersten 3,5 min. erschien Aktivität in der Blase (Abb. 14). Dieser Hund starb am 12. Tag bei erhaltener Transplantatfunktion an einer Pneumonie.

2. Hund 33, 38 Tage Überlebenszeit (Abb. 15): Am OP-Tag, direkt nach Transplantation erschien keine Aktivität in der Blase; das Nephrogramm zeigte einen Akkumulationstyp. Am 4. Tag hatte sich die Funktion bereits gebessert und blieb bis über den 31. Tag hinaus erhalten (S-Kreatinin $< 1,0$ mg%). Am 35. Tag verschlechterte sich die Funktion wieder: In der Blase erschien innerhalb der ersten 10 min. keine Aktivität. Sämtliche Ergebnisse der nuklearmedizinischen Untersuchungen korrelierten gut mit den Retentionswerten der harnpflichtigen Substanzen.

d) Verhalten der Antikörper

Hämagglutination: Die Bildung Fuchs-erythrozyten agglutinierender Antikörper wurde durch die ALG-Behandlung unterdrückt bzw. hinausgeschoben: Lediglich in zwei Fällen (Hund 34 und 42) waren Xenohämagglutinine gegen Fuchs-Erythrozyten ab dem 14. Tag nach Transplantation nachweisbar (Titer 1 : 16 bzw. 1 : 2). Das Serum des 38 Tage überlebenden Hundes 33 blieb frei von Hämagglutininen.

Complement-bindende Antikörper gegen Antigene aus Nieren- bzw. Leberhomogenat vom Fuchs waren weder vor noch nach Transplantation im Serum der Empfänger enthalten.

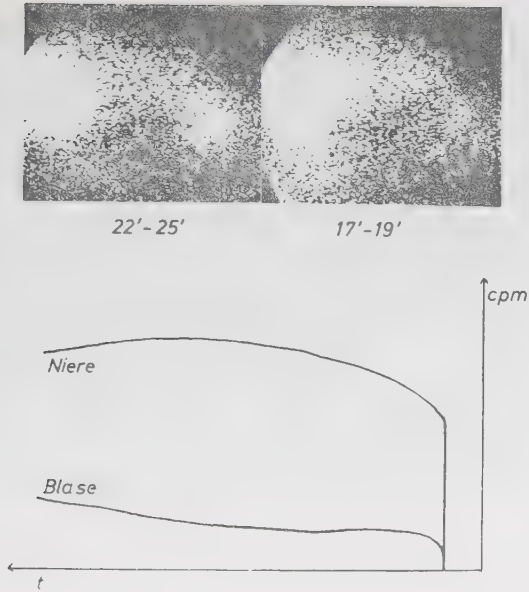


Abb. 13. Akkumulationstyp eines Nephrogramms bei Hund 41 6 Tage nach Transplantation. Immunsuppression mit ALG.

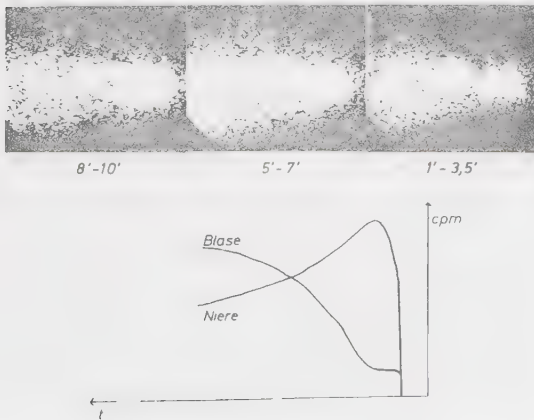


Abb. 14. Weitgehend normalisiertes Nephrogramm bei Hund 41 9 Tage nach Transplantation. Blase bereits nach 3,5 min. im Bild (rechts). Immunsuppression mit ALG.

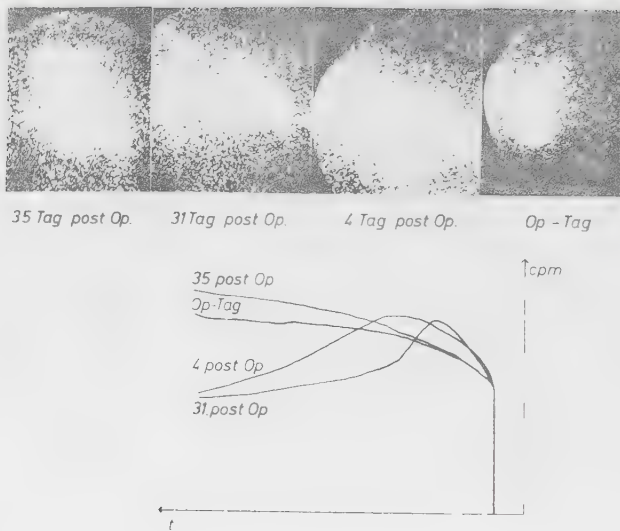


Abb. 15. Szintigraphische Verlaufskontrolle bei Hund 33.

Immunsuppression mit ALG. Alle Szintigramme sind nach 10-12 min. aufgenommen. Die Funktionskurven beschreiben die Aktivität über den Fuchs-Nieren (Nephrogramme). Links im Bild jeweils die überlagerten Empfänger-eigenen Nieren, rechts die Blase, dazwischen die Fuchs-Nieren.

e) Histologie und Immunhistologie

In 4 Fällen waren die Fuchs-Nieren bei der Autopsie bereits in nekrotischem Zustand, sodaß eine histologische oder immunhistologische Untersuchung dieser Präparate nicht möglich war. In 2 Fällen (Hund 35 und 36) war der histologische Befund am 10. Tag normal, in einem Fall (Hund 41) fehlten auch am 12. Tag Anzeichen einer Abstoßungsreaktion. Am 14. Tag (Hund 40) und am 38. Tag (Hund 33) war das Transplantat nur geringfügig zellulär infiltriert. Das Infiltrat bestand dabei fast ausschließlich aus Plasmazellen. Lymphozyten und lymphoblastenartige Rundzellen fehlten (Abb. 16).

Immunhistologisch konnte auch unter der ALG-Therapie in den transplantierten Fuchs-Nieren kein Anhalt für einen humoralen Abstoßungsmechanismus gefunden werden. Vereinzelt wurde linear-granuläre Fluoreszenz fraglicher Spezifität in den Glomerula

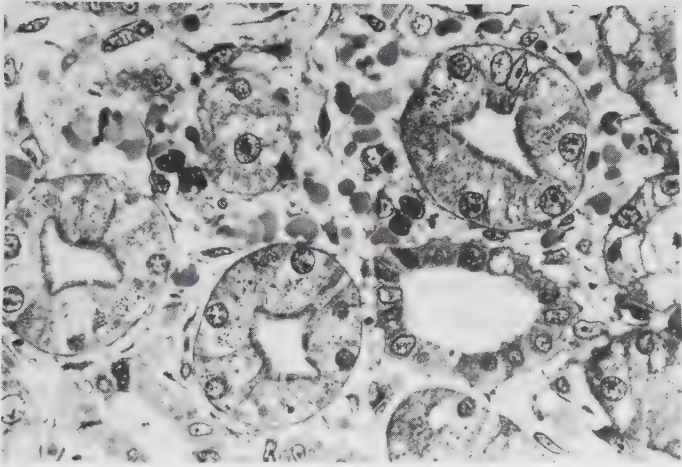


Abb. 16. Histologisches Präparat einer Fuchs-Niere 14 Tage nach Transplantation. Immunsuppression mit ALG. Objektivvergrößerung 40-fach (Öl).

und in der Media der Arterien gefunden (positiv auf Anti-Hunde-IgG und Anti-Hunde-Complement).

f) Verlauf und Befunde bei Hund 33 (38 Tage Überlebenszeit)

Die ungewöhnlich lange Überlebenszeit dieses Hundes erfordert eine gesonderte Darstellung des postoperativen Verlaufes. Nach vorübergehender Funktionsschwäche am Tage der Transplantation (Abb. 15) erholten sich die Fuchs-Nieren schnell und zeigten am 4. Tage eine annähernd normale Funktion.

Am 18., 21. und 28. Tag nach Transplantation konnte durch die Sequenzsintigraphie und am 21. und 28. Tag durch das Ausscheidungsurogramm eine Abstoßungsreaktion ausgeschlossen werden. In diesem Zeitraum sanken die Werte der harnpflichtigen Substanzen an die untere Grenze des Normalwertes (Kreatinin $< 1,00$ mg%, Harnstoff < 30 mg%).

Am 28. Tag wurden die ersten Anzeichen einer Atemwegsinfektion sichtbar, die sich in den folgenden Tagen zu einer Pneumonie entwickelte. Diese war durch Antibiotika nicht beherrschbar. Am 38. Tage wurde das

Tier wegen seines schlechten Allgemeinzustandes eingeschläfert.

Die Autopsie ergab folgende Befunde: Die OP-Wunde war primär verheilt.

Die Fuchs-Nieren hatten eine normale Größe. Das Gewicht betrug 45 g (vor Transplantation 51g). Die Farbe war blaßrosa. An der venösen Anastomose fanden sich kleine Thromben. Auf der Schnittfläche erschien die blaßgelbliche Rinde (5-6 mm breit) durch eine Zone starker Blutfülle vom unauffälligen Mark getrennt. Die Ureteren waren reizlos in die Blase eingewachsen. Die Blase war prall mit klarem Urin gefüllt.

Histologisch fand sich in den Fuchs-Nieren ein ödematöses Interstitium, z.T. stärkere Tubulusdilatation. Herdförmig im Interstitium Rundzellinfiltrate mit zahlreichen Plasmazellen. Vereinzelt frischere, reaktionsarme, fibrinoide Arteriolonekrosen mit Beteiligung des vas afferens und einzelner Gefäßpol-naher Glomerulumschlingen. Im Mark Stauungshyperämie. Intertubulär z.T. starke großtropfige Vakuolisierung von Tubulusepithelien.

In der Lunge des Hundes wurde eine massive, z.T. abszedierte Bronchopneumonie mit herdförmig stärkerer Fibrinexsudation gefunden.

Im Serum dieses Tieres waren keine Hämagglutinine gegen Fuchs-Erythrozyten und keine Complement-bindenden Antikörper gegen Antigene aus Fuchs-Nieren- und Leberhomogenat nachweisbar.

Eine Agammaglobulinämie wurde durch die Serumelektrophorese ausgeschlossen.

g) Die Wirkung von ALG auf das Blutbild (Abb. 12)

Eine Stunde nach ALG-Injektion war eine erhebliche Lymphopenie nachweisbar (0,8% des Ausgangswertes). Nach 6 Stunden erreichten die Lymphozyten erst 27% des Ausgangswertes. Nach neueren Befunden mit derselben Charge (148) wurde durch ALG eine konstante Lymphopenie von weniger als 20% des Ausgangswertes erreicht.

Die täglichen Null-Werte der Thrombozyten wurden innerhalb von 2 Wochen nach Therapiebeginn erheblich gesenkt, in einzelnen Fällen auf weniger als $100.000/\text{mm}^3$. Jedoch traten klinisch keine Zeichen der Gerinnungsstörung auf.

h) Verträglichkeit von ALG

Vereinzelt wurden Erbrechen und Salivation nach der Injektion beobachtet, jedoch keine ausgeprägten anaphylaktischen Erscheinungen, keine Ataxie, keine Defäkation; auch bei lang dauernder Therapie (41 Tage) wurde ALG gut vertragen.

D. Diskussion

I. Diskussion der Methode

a) Das Fuchs-Hund-Modell

Die Xenotransplantation scheint gegenwärtig nur in nahverwandten Spezieskombinationen aussichtsreich zu sein. Die immunologische Barriere, möglicherweise auch zu große Unterschiede zwischen Empfänger und Spender in physiologischen und biochemischen Parametern dürften einen schnellen Erfolg der Xenotransplantation in entfernt verwandten Speziessystemen in Frage stellen. Die günstigeren Voraussetzungen bei näherer Verwandtschaft von Spender und Empfänger wurden in verschiedenen Speziessystemen, vor allem bei Nagern beschrieben (10, 32, 71). Das einzige experimentelle Modell beim größeren Versuchstier war das System Schaf-Ziege von PERPER und NAJARIAN (98). In diesem System wurde durch immunsuppressive Maßnahmen bisher keine Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit erzielt. Heute steht im Mittelpunkt der tierexperimentellen Transplantationsforschung der Hund (43, 135). Wie diese Arbeit zeigt, ist der Fuchs insofern ein geeigneter xenogener Organspender für den Hund als das Verhalten des Fuchstransplantates in vielfacher Hinsicht dem eines allogenen Hundetransplantates entspricht.

Es gibt eine Reihe genetischer Marker, mit deren Hilfe sich das Verwandtschaftsverhältnis von Fuchs und Hund näher definieren und zu demjenigen von Schimpanse und Mensch in Beziehung setzen läßt. Man wird jedoch die Erkenntnisse, die man aus dem System Fuchs-Hund gewinnt, nur mit der bei allen tierexperimentellen Untersuchungen gebotenen Skepsis auf das System Schimpanse-Mensch übertragen können.

b) Die Ureterligatur

Die günstigste Voraussetzung für die experimentelle Nierentransplantation ist besonders bei langfristigem Überleben die bilaterale Nephrektomie des Empfängers, da Lebensfähigkeit des Empfängers und Funktionsfähigkeit des Transplantates auf diese Weise verknüpft

werden.

Dennoch wurde der beidseitigen Ureterligatur der Vorzug gegeben, da die Nephrektomie über einen zweiten Hautschnitt den Operations- und Narkosestress beträchtlich erhöht und somit den Erfolg der Transplantation innerhalb der erwarteten, relativ kurzen Überlebenszeit überschattet hätte. Daß auf diese Weise dennoch eine "funktionelle Nephrektomie" erreicht wurde, belegen mehrere Befunde:

1. Der rasche Kreatinin- und Harnstoffanstieg im Serum der Empfänger bereits am 1. postop. Tag.
2. Die lediglich nephrographische Darstellung der Empfänger-eigenen Nieren durch das i.v. Urogramm am 1. postop. Tag. Am 4. Tag blieben die Nieren im Urogramm stumm.
3. Das Absinken der ^{131}J -Hippuran-Clearance unter den Ausgangswert bereits am 1. Tag nach der Transplantation.

In einer Kontrollgruppe führte die beids. Ureterligatur ohne Transplantation innerhalb von $3,3 \pm 0,4$ Tagen ($n = 5$) zum Tode der Tiere in Urämie.

Sofortiges Transplantatversagen nach bilateraler Nephrektomie führte ebenfalls in 3 - 4 Tagen zum Tode der Empfänger (101). Jüngere Untersuchungen (104) zeigten, daß die Überlebenszeit der Fuchsnieren-Empfänger nach bilateraler Nephrektomie sich nicht signifikant von derjenigen nach Ureterligatur unterscheidet.

II. Diskussion der Kontrollgruppe

Die vorliegenden Ergebnisse belegen hinreichend, daß sich Fuchs-Nieren nach Transplantation auf den Hund prinzipiell wie Allotransplantate verhalten. Dafür spricht eine Reihe von Befunden:

- 1.) Die Überlebenszeit von Hunden nach allogener (homologer) Transplantation beträgt ohne immunsuppressive Behandlung 5 - 9 Tage (16, 27, 44, 123). Die Überlebenszeit einer allogenen Kontrollgruppe in diesem Institut betrug bei Ausschluß aller an interkurrenten Komplikationen verstorbenen Tiere $9,1 \pm 0,8$ Tage ($n = 9$) (101). Mit einer mittleren Überlebenszeit von $6,5 \pm 0,4$ Tagen liegen die xenogen transplantierten Fuchs-Nieren im Bereich allogener Nieren, wenn auch etwas unterhalb der Instituts-eigenen Kontrollgruppe. Die maximale Überlebenszeit von 8 Tagen (im Falle der xenogenen Transplantation) gegenüber 14 Tagen (allogene Transpl.) ist deutlich reduziert. Nach WESTBROEK und Mitarb. (144) hat jedoch die Histokompatibilität einen bedeutenden Einfluß auf die Überlebenszeit allogener Nierentransplantate, wodurch sich deren große Schwankungsbreite erklärt. Demnach würden sich Fuchs-Nieren nach Transplantation auf den Hund wie Allotransplantate mit starker Histoinkompatibilität verhalten.
- 2.) Die Funktionsfähigkeit allogenen transplantierten Nieren bleibt 4 - 5 Tage normal, abgesehen von postoperativen Störungen, verliert in den nächsten Tagen die Fähigkeit der Konzentration und zwischen dem 5. und 9. Tag die der Harnproduktion (101).

Die Funktion der transplantierten Fuchs-Nieren war vom ersten Tag nach der Operation an ebenfalls vorhanden, jedoch eingeschränkt, erkennbar an dem Verhalten der Harnstoff- und Kreatininwerte im Serum der Empfänger, an der relativ geringen Urinmenge, an der verzögerten Ausscheidung von Kontrastmittel und an den Ergebnissen der Funktionsszintigraphie. K^+ war ein schlechter Parameter für die Funktionsfähigkeit (Abb. 1). PERPER und NAJARIAN (98) beobachteten im System Schaf-Ziege, einer ebenfalls concordanten, xenogenen Spezieskombination, nach Nierentransplantation den gleichen, direkt nach der Operation einsetzenden Anstieg der S-Harnstoffkonzentration. Die Ursache für die eingeschränkte Funktionsfähigkeit concordanter xenogener Nierentransplantate ist nicht bekannt. Diskutiert werden muß eine immunologische Schädigung des Transplantates durch natürliche präformierte Antikörper, die in vitro mit den angewandten Methoden nicht erfaßt wurden. Diese könnten durch eine Anti-

gen-Antikörper-Reaktion mit Fuchs-Antigen einen lokalen vasoaktiven Mechanismus in Gang setzen, der zu einer Minderdurchblutung der Nierenrinde und damit zu einer Funktionseinschränkung des Transplantates führt.

Ein solcher vasoaktiver Mechanismus wurde in der frühen Phase der Abstoßung allogenen transplantierten Nieren nachgewiesen (46, 111). Unter immunsuppressiver Behandlung ist die Vasokonstriktion reversibel (62, 110). Diese Befunde sind allerdings nicht ohne weiteres auf die Xenotransplantation übertragbar, da provozierte und präformierte Antikörper von sehr unterschiedlicher Natur sind. So ist z.B. sicher, daß präformierte Antikörper durch Immunsuppressiva nicht beeinflußt werden können (66). Unter AMS- bzw. ALG-Therapie erreichten die transplantierten Fuchs-Nieren jedoch eine normale Funktion.

Diese Überlegungen sprechen gegen einen immunologischen Mechanismus als Ursache für die Funktionseinschränkung der Fuchs-Nieren. Die Annahme eines unspezifischen Mechanismus wird unterstützt durch die negativen Ergebnisse der Immunhistologie: In den Gefäßwänden konnten keine Immunkomplexe nachgewiesen werden.

Mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann die Vermutung, daß von Seiten der Fuchs-Nieren zu wenig Parenchym angeboten wurde:

a) Das mittlere Gewicht der Füchse betrug etwa 1/3 des Gewichtes der Empfänger. Geht man davon aus, daß das Verhältnis von Körpergewicht zu Nierengewicht bei Spender und Empfänger das gleiche ist, dann hätte eine Fuchs-Niere etwa 1/3 des Gewichtes einer Hunde-Niere. Da mittels der "en bloc"-Technik jeweils zwei Fuchs-Nieren verpflanzt wurden, standen immerhin 2/3 des Parenchyms einer Hundeniene zur Verfügung. Es ist bekannt, daß Kinder-Nieren ausreichend Parenchym besitzen, die Nierenfunktion nephrektomierter Erwachsener zu übernehmen.

b) Die Normalisierung der Funktion der Fuchs-Nieren unter AMS- bzw. ALG-Therapie innerhalb einer Woche zeigt, daß die postoperative Funktionschwäche nicht auf einen Mangel an Nierenparenchym zurückgeführt werden kann.

Eine andere, glaubwürdigere Erklärung für die Funktionseinschränkung der Fuchs-Nieren ist die folgende:

Die Präparation von "en bloc"-Transplantaten dauert wesentlich länger als die einzelner Nieren, da die beiden großen Bauchgefäße freigelegt und zahlreiche Abgänge sorgfältig unterbunden werden müssen. Die Fuchs-Nieren

liegen 1 - 1 1/2 Stunden im offenen Abdomen und müssen oft hin- und hergewendet werden. Da in unserem Falle nach der Nierenpräparation das Herz der Füchse freigelegt wurde (36), bevor die Nieren herausgenommen und blutleer perfundiert werden konnten, lagen die Nieren mitunter eine weitere 1/2 Stunde im offenen Abdomen. Daß die Folge dieses Verfahrens eine reversible Schädigung der Fuchs-Nieren sein kann, ist plausibel. Hinzukommt, daß eine Reihe von Autoren, sowohl bei Allo- als auch bei Autotransplantaten eine Abnahme des renalen Blutflusses unmittelbar nach Transplantation beobachteten (25, 30, 53, 87), teilweise sogar in 50% der Fälle (53), wobei niemand immunologische Vorgänge dafür verantwortlich machte. Das Phänomen ist nur teilweise reversibel und wird auf die Ischämie und Dehydratation während der Transplantation zurückgeführt (46, 145). HUME und Mitarb. (49) berichteten 1955, daß allogene Nierentransplantate beim Menschen 8 - 19 Tage nach Transplantation funktionslos blieben. Allerdings betrug die Ischämie-Zeit bis zu 200 min.. Damit verglichen wäre die ischämische Schädigung der Fuchs-Nieren relativ gering. Somit könnte die Folge der beschriebenen Änderungen des physiologischen Milieus eine zwar reversible aber doch so weitgehende (hypoxische) Schädigung der Fuchs-Nieren sein, daß diese 5 - 7 Tage brauchen, um ihre volle Funktion wiederzuerlangen. In der Kontrollgruppe würde die am 4. Tag beginnende Abstoßung eine Normalisierung der Funktion verhindern. Diese Erklärung würde die Bedeutung des Plateaus im Verlauf der Harnstoff- und Kreatininwerte erhellen.

Als eine weitere Erklärung für die postoperative Funktionseinschränkung der Fuchs-Nieren muß ein Harnstau diskutiert werden als Folge von postoperativer Atonie der Ureteren, verbunden mit einem erhöhten Abflußwiderstand durch die Blasenpatches. Darüber würde eine Transplantationsserie mit aufwendigerer Ureter-Blasen-Anastomose Aufschluß geben. Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß die reversiblen Änderungen physiologischer Parameter während und nach Transplantation mit größter Wahrscheinlichkeit für die mangelhafte Ausscheidung der Fuchs-Nieren in den ersten Tagen verantwortlich gemacht werden müssen. Der Unterschied zur Allotransplantation ist lediglich quantitativer Natur, sodaß sich hinsichtlich der Funktionsfähigkeit der xenogen transplantierten Fuchs-Niere keine prinzipielle Differenzierungsmöglichkeit gegenüber Allotransplantaten ergibt.

3.) Weitere Hinweise darauf, daß sich Fuchs-Nieren nach Transplantation auf den Hund wie Allotransplantate verhalten, geben die immunologischen Untersuchungen: Das Fehlen präformierter Xenohämagglutinine und auch xenogener Complement-bindender Antikörper entspricht dem Ausbleiben einer "hyperakuten xenogenen Abstoßungsreaktion". Im weiteren erfolgt eine Sensibilisierung des Empfängers gegen Fuchs-Antigen, entsprechend der Sensibilisierung durch Allotransplantate (33, 89, 149), ablesbar an dem Auftreten von Hämagglutininen gegen Fuchs-Erythrozyten am 4. Tag nach Transplantation.

Das Vorkommen von Hämagglutininen nach Allotransplantation ist ein bekanntes Phänomen. Es wird auf Antigengemeinschaft von Erythrozyten mit Nierengewebe zurückgeführt. Die Hämagglutinine sind jedoch nicht verantwortlich für die Abstoßung (1c), obwohl der rasche Anstieg nach Transplantatentfernung (Abb. 8) bis auf einen Titer von 1 : 128 auf eine Absorption durch das Transplantat hindeutet.

Daß zytotoxische, Complement-bindende Antikörper gegen Nierengewebe nach Transplantation nicht nachweisbar waren, kann ebenfalls auf einer Absorption durch das Transplantat beruhen. Mit Hilfe der Immunfluoreszenz konnten zwar keine Immunkomplexe in den Transplantaten nachgewiesen werden, jedoch wurde durch diese Methode lediglich IgG, nicht aber IgM erfaßt.

Eine andere Möglichkeit für das Ausbleiben der zytotoxischen Antikörper ist, daß sich diese langsamer bilden als die Hämagglutinine. Bei Sensibilisierung durch Allotransplantate wird der maximale Titer an zytotoxischen Antikörpern erst nach 2 - 3 Wochen erreicht (82, 127).

4.) Typisch für die akute Abstoßungsreaktion von Allotransplantaten bei unbehandelten Empfängern ist die zelluläre Infiltration der Nieren, die innerhalb von 4 - 5 Tagen histologisch nachweisbar wird (105). Es handelt sich um Plasmazellen, Lymphozyten und Histiozyten, die unter dem Begriff "Rundzellen" zusammengefaßt werden. Diese Zellen konzentrieren sich zunächst perivaskulär und breiten sich schließlich über das gesamte Parenchym aus.

Die gleichen Veränderungen wurden, ebenfalls frühestens am 4. Tag nach Transplantation, in den Fuchs-Nieren gefunden. Humorale Vorgänge konnten nicht sicher ausgeschlossen werden. In der Literatur ist die Rolle der Antikörper bei der nicht beeinflussten akuten, zellulären Abstoßungsreak-

tion umstritten (105, 89). Die negativen Ergebnisse der Immunfluoreszenz sprechen gegen eine Beteiligung humoraler Mechanismen an der Abstoßung der Fuchs-Nieren. Andere Darstellungen (76, 125), nach denen bereits am 3. Tag nach Transplantation IgG- und IgM-Antikörper in der Niere nachweisbar sind, beziehen sich auf die Ratte. Die gleichen Autoren beschreiben die Reversibilität solcher Ablagerungen in Nierengefäßen während der frühen Phase der akuten Abstoßungsreaktion.

Die Beweise, daß Fuchs-Nieren sich nach Transplantation auf den Hund wie Allotransplantate verhalten, scheinen somit hinreichend zu sein. Nach neueren Befunden können Fuchs-Lymphozyten-Antigene großenteils mit Antiseren gegen Hundelymphozyten-Antigene (DLA) klassifiziert werden. Auch die Blutgruppen scheinen ähnlich (20). Dennoch handelt es sich bei der Spender-Empfänger-Kombination Fuchs-Hund um ein xenogenes System, da außer den zoologisch-anatomischen Eigenschaften auch die Karyotypen und Chromosomenzahlen wesentliche Unterschiede aufweisen. Andere genetische Marker wie Serumproteine, Erythrozytenenzyme und Lymphozyten-Antigene sind ebenfalls deutlich unterschiedlich.

Mit dem Fuchs wurde das Spektrum xenogener Organspender unterschiedlicher genetischer Disparität, die offensichtlich für die Art der Abstoßung verantwortlich ist, für den Hund komplettiert:

- a) Schweine-Nieren (verschiedene zool. Ordnung) werden von Hunden innerhalb von 15 - 30 min. abgestoßen (43):
 "hyperakute Abstoßungsreaktion (HXAR)"
- b) Katzen-Nieren (verschiedene Familie, gleiche Unterordnung) werden erst nach 15 - 24 Stunden abgestoßen (21):
 "verzögerte HXAR"
- c) Fuchs-Nieren (gleiche zool. Familie) werden nach 6 - 8 Tagen abgestoßen:
 "akute xenogene Abstoßungsreaktion"
 oder
 "para-akute Abstoßungsreaktion".

III. Immunsuppression mit AMS

Die Rolle der Makrophagen bei der akuten, zellulären Abstoßungsreaktion ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Es gilt jedoch als gesichert, daß sie am Abstoßungsgeschehen beteiligt sind (6, 8, 37, 39, 40, 84, 89, 94, 120, 141).

Diskutiert wird eine Beteiligung am afferenten wie am efferenten Schenkel der Immunantwort. Als Funktion der Makrophagen im afferenten Schenkel wurden Phagozytose des Antigens (4, 108) und die Übertragung immunogener Information in Form von RNS- auf immunkompetente Zellen (4, 35, 38) beschrieben, im efferenten Schenkel der Kontakt mit der Zielzelle und deren Zerstörung (39, 40, 95).

In den letzten Jahren wurden verschiedentlich heterologe Antimakrophagen-seren (AMS) hergestellt, die überwiegend auf Makrophagen, weniger oder überhaupt nicht auf Lymphozyten wirkten. Folgende Eigenschaften von AMS wurden beschrieben:

- Agglutination von Makrophagen (77, 132)
- Veränderung der Kernformation der Makrophagen (132)
- Abtötung der Makrophagen (132)
- Unterdrückung der Phagozytose in vitro und in vivo (3, 45, 56)
- Behinderung der Antikörperproduktion (31, 70)
- Verlängerung der Überlebenszeit allogener Hauttransplantate beim Kleintier (31, 70, 124).

Auch in einem xenogenen System (Kaninchen-Ratte) konnte bei Hauttransplantationen die immunsuppressive Wirkung von AMS bereits untermauert werden (71).

Über die Wirkung von AMS auf vaskularisierte Xenotransplantate beim größeren Versuchstier war bei Beginn dieser Arbeit noch nichts bekannt. Sinn der vorliegenden Arbeit war es nicht, den Maximizeffekt von AMS zu prüfen, sondern es sollte lediglich festgestellt werden, ob AMS überhaupt in dem xenogenen System Fuchs-Hund wirksam ist. Daher wurde auf eine protrahierte AMS-Applikation über den 6. postoperativen Tag hinaus verzichtet.

Zur Spezifität von AMS

Unter allen Blutzellenelementen kommt im Zusammenhang mit AMS den Lymphozyten die größte Bedeutung zu; es gilt insbesondere, eine antilymphozytäre Aktivität auszuschließen, die z.B. auf Antigengemeinschaft zwischen Lymphozyten und Makrophagen oder auf eine Kreuzreaktion von Antimakrophagen-Antikörpern mit Lymphozyten-Antigenen zurückzuführen wäre.

Das Fehlen antilymphozytärer Aktivität *in vitro* muß nicht zwingend deren Ausbleiben *in vivo* bedeuten. Aus Abb. 12 geht jedoch hervor, daß AMS auch *in vivo* keine Lymphopenie im Serum der Empfänger erzeugte. Nicht nur bei der erstmaligen Injektion sondern über die gesamte Zeit der AMS-Applikation (10 Tage) zeigte sich bei drei Hunden, denen keine Nieren übertragen wurden, daß die täglichen Kontrollwerte immer oberhalb des Ausgangswertes lagen. Entsprechend fielen die Befunde der Histologie aus: Während unter ALG-Therapie keine Lymphozyten und Lymphoblasten-ähnliche Rundzellen im histologischen Präparat nachgewiesen werden konnten (Abb. 16), wurden in den perivasalen Infiltraten unter AMS-Therapie immer Lymphozyten und Lymphoblasten-ähnliche Zellen gefunden.

Diese Befunde, - Keine Antilymphozytäre Aktivität *in vitro*,
 - Keine Lymphopenie *in vivo*
 - Nachweis von Lymphozyten im histologischen Präparat,

schließen eine antilymphozytäre Aktivität als Ursache für die i. s. Potenz des verwendeten AMS aus.

Man muß daher annehmen, daß Lymphozyten und Makrophagen unterschiedliche Antigene besitzen, eine Vermutung, die gestützt wird von den Beobachtungen anderer Autoren (79, 89). In scheinbarem Widerspruch dazu stehen Arbeiten von LOEWI und Mitarb. (77) und PATTERSON und Mitarb. (93), in denen eine Antimakrophagen-Aktivität von Antilymphozytenserum beschrieben wird. PATTERSON gelang es außerdem, eine ALS-induzierte Immunsuppression durch Makrophagen-Applikation rückgängig zu machen. Er zog daraus den Schluß, nicht die Lymphozyten, sondern die Makrophagen seien der Angriffspunkt der ALS-induzierten Immunsuppression. Nun werden aber die antilymphozytären Antikörper im AMS in der Regel durch Absorption an Milzzellen eliminiert, wohingegen ALS bzw. ALG vor Ge-

brauch nicht an Makrophagen oder anderen Strukturen des RHS absorbiert wird, da eine breite i. s. Wirkung gewünscht wird und da außerdem einem solchen Verfahren große technische Schwierigkeiten im Wege stehen. Ob ein von Anti-Makrophagen-Antikörpern gereinigtes ALG immunsuppressiv wirksam wäre, ist eine andere Frage. Man kann also aus den Beobachtungen von LOEWI und PATTERSON nicht den Schluß ziehen, daß Lymphozyten und Makrophagen über die gleiche Antigenstruktur verfügen. Jedoch scheint die Vermutung gerechtfertigt, das AMS spezifischer ist als die meisten bisher hergestellten ALS- bzw. ALG-Chargen. Dazu paßt die eigene Beobachtung, daß auch die anderen Blutzellelemente durch AMS weniger in Mitleidenschaft gezogen wurden als durch ALG: Eine Anämie wurde weder unter ALG- noch unter AMS-Therapie beobachtet; sie wäre nach Absorption der antierythrozytären Antikörper auch nicht zu erwarten gewesen. Dagegen war die initiale Granulozytopenie nach AMS-Gabe wesentlich geringer ausgeprägt als nach ALG (Abb. 12). Die Thrombozyten wurden, anders als durch ALG, durch AMS überhaupt nicht beeinflußt.

Die immunsuppressive Potenz von AMS

Wie die Ergebnisse zeigen, vermag AMS beim Hund die Überlebenszeit transplantierte Fuchs-Nieren zu verlängern und auch deren Funktionsfähigkeit zu verbessern. Normalpferdeserum dagegen verlängert die Überlebenszeit nicht (22), sodaß ein unspezifischer Serumeffekt oder antigener Wettbewerb zwischen Pferde- und Fuchsprotein ausscheidet. Nach neueren Ergebnissen führt die protrahierte Gabe von AMS über den 6. postoperativen Tag hinaus zu keiner signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (104). Der Unterschied gegenüber der mit ALG behandelten Gruppe ist nicht signifikant, obwohl ALG länger gegeben wurde (bis Versuchsende). (Im ALG-Kapitel werden die Wirkungen von AMS und ALG ausführlich verglichen).

Die Verbesserung der Funktionsfähigkeit der Fuchs-Nieren, dokumentiert durch den Verlauf der Harnstoff- und Kreatininwerte und der Funktionskontrollen, ist als Folge der AMS-Behandlung anzusehen: Die Verhinderung der bei der Kontrollserie am 4. - 5. Tag beginnenden Abstoßungsreaktion macht eine Erholung der Fuchs-Nieren von der nicht immunologisch bedingten, postoperativen Funktionsschwäche möglich, d. h. die Funktionsverbesserung ist nicht Folge des i. s. Effektes von AMS sondern eine Be-

gleiterscheinung, die hervorgerufen wird durch die Verzögerung des Abstoßungszeitpunktes.

Die i.s. Wirksamkeit des in dieser Arbeit verwendeten AMS ergibt sich aus folgenden Befunden:

1. Die signifikante Verlängerung der Überlebenszeit xenogener, vaskularisierter Transplantate.
2. Die Unterdrückung bzw. Verzögerung der humoralen Immunantwort, dokumentiert durch den Verlauf der Xenohämagglutinine, die frühestens am 13. Tag nach Transplantation nachweisbar wurden (Kontrollgruppe: 4. Tag).
3. Die gegenüber der Kontrollgruppe weniger ausgeprägte zelluläre Infiltration der Xenotransplantate im histologischen Präparat zu einem späteren Zeitpunkt.

Diese Befunde zeigen erstmalig, daß AMS bei der Xenotransplantation in nahverwandten Spezieskombinationen auch beim größeren Versuchstier wirksam ist.

Es soll nicht verschwiegen werden, daß dieses Ergebnis im Gegensatz steht zu einigen Autoren (29, 77, 132), die die i.s. Wirksamkeit von AMS anzweifeln. Nach MITCHISON (60) wächst jedoch die Bedeutung der Makrophagen mit der Immunogenität des Antigens. Da es sich bei den im System Fuchs-Hund wirksamen Antigenen auf Grund ihrer xenogenen Herkunft um relativ starke Antigene handelt, wäre die Wirksamkeit von AMS in diesem System auch theoretisch untermauert.

Die klinische Anwendbarkeit von AMS

Der Anwendung von AMS am Menschen steht die nicht unerhebliche Schwierigkeit entgegen, genügend Makrophagen für die Immunisierung zu gewinnen. Dennoch ist die Beschäftigung mit AMS nicht nur von theoretischem oder experimentellem Interesse. Es ist nämlich seit kurzem üblich, Anti-Humanlymphozyten-Globulin zwecks Standardisierung der i.s. Potenz am Affen in vivo zu testen (geprüft wird die Überlebenszeit allogener Schimpansenhaut-Transplantate) (7a). Voraussetzung für diesen Test ist, daß die Antigenstruktur der Lymphozyten von Mensch und Schimpanse weitgehend identisch ist. Analog dazu dürfte es möglich sein, die zur Herstellung von AMS erforderlichen Makrophagen vom Affen zu gewinnen. Dieses Verfahren hätte den Vorteil, daß Makrophagen in unbegrenzter Menge zur Ver-

fügung gestellt werden könnten. Eine i.s. Therapie am Menschen mit Antimakrophagenserum bzw. Antimakrophagenglobulin (AMG) könnte, z.B. alternierend mit ALG, auch über längere Zeit durchgeführt werden.

IV. Immunsuppression mit ALG

Einleitung

Der heute weitverbreiteten Anwendung von Anti-Lymphozytenglobulin (ALG) ging eine Fülle von experimentellen Untersuchungen voraus, auf die jedoch trotz ihrer Bedeutung für den heutigen Stand der Entwicklung im Rahmen dieser Arbeit nur kurz eingegangen werden kann.

Im Jahre 1899 stellte METCHNIKOFF zum ersten Mal ein Anti-Lymphozytenserum (ALS) her, indem er Meerschweinchen mit Milz und Lymphknoten der Ratte immunisierte (81). PAPPENHEIMER beschrieb 1917 erstmals die lymphozytotoxische Wirkung von ALS in vitro (92).

CHEW und LAWRENCE fanden 1937 in vivo beim Meerschweinchen nach i.p. Injektion von ALS eine vorübergehende Lymphopenie (23).

Die i.s. Wirkung von ALS ist seit 1956 bekannt, als es INDERBITZIN beim Meerschweinchen gelang, die Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ durch Gabe von ALS zu unterdrücken (50).

Diese Befunde wurden 1961 von WAKSMAN bestätigt (137), und im Jahre 1963 gelang es WOODRUFF und ANDERSON (147), die Überlebenszeit allogener Rattenhauttransplantate durch ALS-Therapie deutlich zu verlängern.

Ausgehend von diesen grundlegenden Erkenntnissen wurde ALS von mehreren Forschergruppen in die immunsuppressive Therapie bei der Transplantation allogener, vaskularisierter Organe beim Hund eingeführt (24, 86, 101, 128).

In diesen Versuchen zeigte sich, daß für die i.s. Eigenschaft der Anti-Lymphozyten-Seren die γ -Globuline verantwortlich sind, vor allem die γ G-Fraktion. Daraufhin stellte STARZL ein Anti-Humanlymphozyten-Globulin (ALG) her und führte es 1967 in die klinische Therapie ein (128).

Seitdem fand ALG an mehreren klinischen Zentren Anwendung, sowohl bei Nieren- und Herztransplantationen (11, 72, 102, 119, 122) als auch bei Autoimmunerkrankungen (68, 103, 109). Die i.s. Wirksamkeit von ALG auch beim Menschen ist heute allgemein anerkannt.

Wegen der möglichen Gefahren der Fremdserumtherapie ist jedoch der Einsatz von ALG immer noch immunologischen Zentren vorbehalten: Anfänglich ergaben sich die Schwierigkeiten aus der mangelhaften Spezifität von ALG. In vitro und in vivo wurden Antikörper gegen Erythrozyten, Granu-

lozyten und Thrombozyten nachgewiesen, außerdem gegen Serumproteine und Leber- und Nierenextrakte. Die hauptsächlichen Gefahren einer ALG-Therapie waren Anaphylaxie, Serumkrankheit und Gefäß- und Nierenschäden (Antikörper gegen die glomeruläre Basalmembran).

Durch eine Reihe von Maßnahmen konnte jedoch die antilymphozytäre Spezifität von ALG erhöht und die Verträglichkeit verbessert werden:

- Absorption unerwünschter Antikörper mit geeigneten Geweben des Lymphozyten-Spenders (z.B. Erythrozyten),
- Reinigung des Immunisierungsmaterials (Lymphoblasten aus Lymphozytenkulturen (143), Isolierung von Lymphozytenfraktionen (55)),
- Erzeugung einer Toleranz gegen das Fremdeiweiß (69, 129, 142), die die i.s. Wirksamkeit sogar erhöht (28, 48, 146),
- Isolierung der antilymphozytären Antikörper durch Adsorption an Lymphozyten mit nachfolgender Elution (63),
- durch Andauung von ALG mit Pepsin und therapeutische Verwendung des γ -Globulin-Fragmentes $F(ab')_2$ konnte zwar die Toxizität gemindert werden. Allerdings schien die i.s. Potenz ebenfalls herabgesetzt (2).

Heute sind die unerwünschten Wirkungen von ALG gegenüber den Problemen der Standardisierung bei der Anwendung am Menschen in den Hintergrund getreten. So ist es u.a. zur Vermeidung einer unnötigen Sensibilisierung mit einer nicht oder mangelhaft i.s. wirksamen ALG-Charge notwendig, vor Beginn der Therapie sicherzustellen, daß diese Charge auch wirklich i.s. wirksam ist.

Es gibt zwar unter einer Vielzahl von Tests solche mit einer guten Korrelation zwischen Testergebnis und i.s. Potenz. Besonders aussichtsreich sind z.B. der Rosetten-Inhibitionstest (59) und die in-vivo-Testung (geprüft wird die Überlebenszeit allogener Affenhauttransplantate (7)). Trotzdem ist es immer noch schwierig, die Effektivität von ALG beim Menschen verlässlich einzuschätzen, da in der Klinik eine ALG-Monotherapie noch nicht versucht wurde. Es existieren nur wenige kontrollierte klinische Untersuchungen (11, 119). Die einzelnen klinischen Versuchsserien sind nur schwer vergleichbar, da es sich um verschiedene Arten von ALG handelt.

Der Mechanismus der Wirkungsweise von ALG ist bis heute nicht völlig geklärt. Es existiert eine Reihe von Hypothesen, auf die im Rahmen dieser Arbeit jedoch nur kurz eingegangen werden kann. Sie lassen sich in vier

Gruppen einteilen:

- 1.) Eine ältere Theorie, die die ALG-Wirkung für einen unspezifischen Serum-Effekt hält (58).
- 2.) Eine Reihe von Theorien, die gemeinsam die selektive Wirkung von ALG auf die Lymphozyten bzw. bestimmter Lymphozyten-Populationen verantwortlich machen, die sich jedoch teilweise überschneiden:
 - a) Die Lymphozytotoxische Theorie (74)
 - b) Die Maskierungstheorie (74)
 - c) Die Theorie des kompetitiven Antigens (42)
 - d) Die sterile Inaktivierungstheorie (Transformation der Lymphozyten zu Blast-Zellen) (73).
- 3.) Neutralisierung eines Thymus-abhängigen humoralen Faktors (113).
- 4.) Eine der neueren Theorien besagt, daß ALG, zumindest teilweise, durch Beeinflussung der Makrophagen wirke (93).

Die heute favorisierte Theorie ist die der selektiven Depression peripherer Lymphozyten durch einen der oben beschriebenen Mechanismen (130).

Der Einfluß von ALG auf die Xenotransplantation

Die bestehenden Unklarheiten über den Mechanismus von ALG können nicht darüber hinwegtäuschen, daß ALG, besonders im Rahmen der Allotransplantation, eines der wirksamsten Immunsuppressiva ist.

Über den Einfluß von ALG auf die Xenotransplantation wurde bisher nur wenig bekannt:

Die Konzentration an präformierten, natürlichen Antikörpern gegen Spendergewebe im Serum der Empfängertiere, deren Rolle bei der hyperakuten xenogenen Abstoßungsreaktion (HXAR) von entscheidender Bedeutung ist (43), kann durch ALS nicht gesenkt werden (88). Dementsprechend hat ALS auf die HXAR vaskularisierter Xenotransplantate keinen Einfluß (67).

Dagegen konnte die Überlebenszeit xenogener Hauttransplantate in nah verwandten, z.T. sogar entfernt verwandten Speziessystemen (Mensch-Maus) durch ALS signifikant verlängert werden (19, 65, 71, 115).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen nun, daß auch die Überlebenszeit

vaskularisierter Xenotransplantate durch eine ALG-Monotherapie signifikant verlängert werden kann.

Zur Methodik

Das ALS wurde nach der bewährten Methode von PICHLMAYR (101) hergestellt. Die Globuline wurden durch NH_4SO_4 -Fällung isoliert. Angesichts der guten Verträglichkeit der ALG-Charge wurde im Rahmen dieser experimentellen Untersuchungen auf eine weitere Auftrennung der Globuline zur Isolierung der wirksamen γ -G-Fraktion verzichtet. Durch Ausfällung der Albumine war bereits der größte Teil des immunologisch unwirksamen Proteins entfernt worden.

Immunsuppressive Potenz und Spezifität von ALG

In vitro: Die Bedeutung des in dieser Arbeit angewandten lymphozytotoxischen Tests ist in der Literatur umstritten (59). Es existieren aber auch Berichte über eine gute Korrelation zwischen Testergebnis und in-vivo-Wirkung (118). Mit einem Titer von 1 : 4096 lag das verwendete ALG in einem Bereich, in dem auch Anti-Humanlymphozyten-Globulin bei der in-vivo-Testung am Affen immunsuppressiv wirksam ist (118).

Ein im weniger nah verwandten System Schwein-Ziege wirksames ALG (die Überlebenszeit transplanterter Nieren wurde durch ALG von 3 auf 11 Tage gesteigert) hatte einen lymphozytotoxischen Titer von nur 1 : 512 bis 1 : 2048 (96). Die Hämagglutinine gegen Hundeerythrozyten konnten mit einem Titer von 1 : 2 nach Absorption vernachlässigt werden.

In vivo: ALG verlängerte nicht nur die Überlebenszeit der Fuchs-Nieren, sondern verbesserte auch ihre Funktion, dokumentiert durch den Verlauf der Harnstoff- und Kreatininwerte im Serum der Empfänger, außerdem durch die Osmolaritätsmessungen und die nuclearmedizinischen Untersuchungen.

Die mittlere Überlebenszeit von ALS-behandelten Hunden nach Allotransplantation beträgt 16 - 68 Tage (24, 86, 101, 128, 140). Damit verglichen ist die Überlebenszeit der Fuchs-Nieren gering. Allerdings ist bei der Allotransplantation die Variationsbreite der Überlebenszeit auch ohne immunsuppressive Therapie auf Grund unterschiedlicher Histocompatibilitätsmuster sehr groß. So berichtet z.B. WESTBROOK, daß Nierentransplanta-

te bei DL-A identischen Beagles ohne Immunsuppression im Mittel 43,5 Tage überlebten (144). Andererseits schreibt PICHLMAYR von histologischen Anzeichen der Abstoßung bereits am 12., 16., 22. und 28 Tag nach allogener Nierentransplantation unter ALS-Monotherapie (101). Dazu im Vergleich die Fuchs-Nieren: Bis zum 12. postop. Tag fehlten histologische Anzeichen der Abstoßung; die mittlere Überlebenszeit liegt mit 15.4 ± 1.03 Tagen oberhalb der unteren Grenze der Überlebenszeit von Allotransplantaten unter ALS-Therapie. Dies bedeutet, was aus den Ergebnissen der Kontrollgruppe bereits zu ersehen war, daß sich Fuchs-Nieren nach Transplantation auf den Hund auch unter i.s. Therapie prinzipiell wie Allotransplantate mit schlechter Histocompatibilität ("mismatch") verhalten.

Weitere Hinweise auf die Spezifität des verwendeten ALG ergeben sich aus dem Differentialblutbild: Die erste Injektion führte zu einer nur langsam zurückgehenden, erheblichen Lymphopenie (Abb. 12). Nach jüngsten Befunden (153) wurde durch dieselbe ALG-Charge eine dauerhafte Lymphopenie von unter 20% des Ausgangswertes hervorgerufen. Die Granulozytopenie eine Stunde nach ALG-Applikation hatte lediglich passageren Charakter. Die täglichen Ausgangswerte zeigten während der Behandlung eine steigende Tendenz. Die nach langfristiger ALG-Therapie beobachtete Thrombozytopenie wurde, auch nach 5 1/2 Wochen ununterbrochener Zufuhr, klinisch nicht relevant. Diese Befunde weisen darauf hin, daß das ALG eine sehr spezifische Wirkung auf die peripheren Lymphozyten hatte, dagegen die übrigen Blutelemente weitgehend unbeeinflusst ließ. Diese Annahme wird gestützt durch die histologischen Befunde: Im Gegensatz zu den Kontrollen und den AMS-behandelten Transplantatnieren bestanden die Zellinfiltrate nach Behandlung mit ALG fast ausschließlich aus Plasmazellen, während Lymphoblasten-artige Zellen und Lymphozyten hier nicht nachgewiesen werden konnten. Diese Veränderungen entsprechen Befunden, die bei Allotransplantaten unter ALS-Monotherapie erhoben wurden (24, 86, 101, 128).

Die Verzögerung der humoralen Antwort (Hämagglutinine gegen Fuchs-Erythrozyten) muß als weiterer Beweis der i.s. Wirksamkeit des verwendeten ALG angesehen werden. Die Fähigkeit von ALG, die primäre humorale Immunantwort zu unterdrücken, ist seit langem bekannt (54). Obwohl ausreichend hohe Dosen von ALG gegeben wurden, sprechen die folgenden

Befunde für eine Beteiligung humoraler Mechanismen an der Abstoßungsreaktion:

1. Die gehäuft auftretenden Totalnekrosen legen den Verdacht nahe, daß es sich um einen foudroyanten Prozeß handelt (z.B. Freisetzung vasoaktiver Substanzen als Folge einer AG - AK - Reaktion). Dazu paßt die Beobachtung, daß erst 2 - 3 Wochen nach Allotransplantation ohne Immunsuppression der maximale Titer an Complement-bindenden Antikörpern gegen Spendergewebe erreicht wird (82, 127).
2. Die für die Abstoßung verantwortlichen Antikörper könnten durch das Transplantat absorbiert worden sein, sodaß sie im Serum der Empfänger nicht nachweisbar waren. Die negativen Befunde der Immunhistologie sprechen nicht unbedingt dagegen, da diese Antikörper, zumindest im Rahmen der Allotransplantation oft der IgM- und nicht der IgG-Klasse anzugehören scheinen (75, 80). Bei dieser Untersuchung stand jedoch kein geeignetes Anti-Hunde-IgM-Serum zur Verfügung, sodaß zu dieser Frage nicht eindeutig Stellung bezogen werden kann.
3. Die durch ALG unterdrückte Bildung von Hämmagglutininen gegen Erythrozytenantigene des Fuchses ist insofern von geringer Bedeutung, als die Hämmagglutinine für das Abstoßungsgeschehen nicht verantwortlich sind (1c).

Diesen Überlegungen liegt die Theorie zu Grunde, daß die Hauptfunktion von ALG bei der xenogenen Nierentransplantation in der Bekämpfung der zellulären Reaktion mit geringerem Effekt auf humorale Mechanismen zu sehen ist (96). Eine andere Erklärung für den humoralen Mechanismus der Abstoßung unter ALG-Therapie bietet die mögliche Antikörper-Produktion gegen Pferdeprotein, die zu einer allmählichen Inaktivierung von ALG führt, sodaß auch die AK-Bildung gegen Transplantat-Antigene nicht genügend unterdrückt werden kann. Die Bedeutung der Antikörper gegen ALG wird später noch ausführlich angesprochen.

Die Bedeutung des 38 Tage überlebenden Hundes Nr. 33

Aus dem langfristigen Überleben eines Hundes dürfen sicher keine vor-schnellen Schlüsse auf die i.s. Wirksamkeit von ALG gezogen werden.

Obwohl durch Serumelektrophorese eine Agammaglobulinämie ausgeschlossen werden konnte und die Wundheilung primär erfolgte, ohne die geringsten Anzeichen einer Infektion, könnte ein spezieller Immundefekt die Ur-

sache für das Ausbleiben der Abstoßungsreaktion sein.

Auf die Frage, warum dann schließlich doch eine Funktionsverschlechterung eintrat, gibt es mehrere mögliche Antworten:

1. Auf das Vorliegen einer Serumarteriitis weisen histologisch verifizierte fibrinoide Gefäßnekrosen hin, die nicht nur im Transplantat, sondern auch in Lunge, Milz und Leber des Empfängers gefunden wurden. Das Fehlen von Entzündungszeichen spricht allerdings dagegen.
2. Durch die langfristige ALG-Therapie (6 Wochen) könnten Antibasalmembran-Antikörper in großer Menge dem Empfänger zugeführt worden sein, die in einer direkten Schädigung der Fuchs-Nieren resultieren (51).
3. Gemäß der Methode der "funktionellen Nephrektomie" behielt dieser Hund bis zuletzt seine eigenen Nieren, deren Ureteren abgebunden waren. Eine unblutige Messung des Blutdrucks hatte einen Druck von 210 mm Hg syst. ergeben. Es ist denkbar, daß sich durch diesen hohen Blutdruck in den Fuchs-Nieren eine Arteriolonekrose entwickelte. Für diese Erklärung spricht auch die bei der Autopsie gefundene makroskopische Blutfülle an der Mark-Rindengrenze.
4. Die Blase war bei der Autopsie prall mit Blut gefüllt. Möglicherweise bestand ein Abflußhindernis aus der Blase, das bedingt war durch Verletzung der Urethra mit einem Blasenpatch. Mit einer aufwendigeren Ureter-Blasen-anastomose wäre dies zu vermeiden gewesen.

Welcher Mechanismus nun wirklich zur späten Funktionseinschränkung der Fuchs-Nieren bei diesem Tier führte, ist schwer zu sagen. Eine Transplantatreaktion ist jedenfalls am wenigsten wahrscheinlich.

Die Bedeutung dieses Hundes ergibt sich aus den folgenden Tatsachen:

1. Die xenogenen Fuchs-Nieren hielten die Harnstoff- und Kreatininwerte im Serum des Empfängers 35 Tage lang auf einem normalen Niveau.
2. Der makroskopische Befund der Fuchs-Nieren bei der Autopsie war annähernd normal. Der histologische Befund entsprach nicht dem typischen Bild einer Transplantatreaktion.
3. Die Ureteren des Transplantates waren reizlos in die Blase des Empfängers eingewachsen. Es hatte sich eine innige Verbindung zwischen Spender und Empfängergewebe gebildet.

Diese Befunde weisen darauf hin, daß bei Durchbrechen der Immunbarriere Xenotransplantate geeignet sein können, die Funktion unheilbar erkrankter

Organe auch langfristig zu ersetzen.

Vergleich der Wirkung von AMS und ALG

Auffällig sind die annähernd identischen Überlebenszeiten unter AMS- und ALG-Therapie.

Dafür gibt es eine Reihe von Erklärungen:

1. Der Angriffsort von AMS und ALG

Eine identische Wirkungsweise von AMS und ALG ist unwahrscheinlich, da die Ergebnisse dieser Arbeit in Übereinstimmung mit der Literatur (79, 89) darauf hinweisen, daß Makrophagen und Lymphozyten unterschiedliche Antigene besitzen. Die Spezifität der in dieser Arbeit verwendeten Antisera wurde ausführlich beschrieben.

Dagegen ist es durchaus denkbar, daß AMS und ALG die Immunantwort zwar an verschiedenen Punkten, aber mit dem gleichen Effekt behindern. Die Wechselwirkung zwischen Makrophagen und Lymphozyten ist in der Literatur vielfach beschrieben worden:

Im afferenten Schenkel der Immunantwort wird den Makrophagen eine Mitbeteiligung an der Erkennung des Antigens zugesprochen (4, 35, 38, 108). Nach MITCHISON wächst die Bedeutung der Makrophagen mit der Immunogenität des Antigens (60). Demnach würden die Makrophagen in einem xenogenen System eine größere Rolle spielen als in einem allogenen System. Dazu paßt die Beobachtung, daß AMS im Gegensatz zu ALS die Überlebenszeit allogener Hundenierentransplantate nur unwesentlich verlängert (16, 2 Tage; eigene Untersuchungen).

Das folgende Schema faßt diese Unterschiede im Wirkungsbereich von AMS und ALG zusammen:

	AMS	ALS
Allotransplantation	+	+++
Xenotransplantation	++	++

Im efferenten Schenkel der Immunantwort werden ebenfalls Interaktionen zwischen Lymphozyten und Makrophagen bei der Allotransplantatreaktion beschrieben: Sensibilisierte Lymphozyten sezernieren mehrere nicht-immunologische, nicht dialysierbare lösliche Substanzen, die die Makrophagen

unspezifisch an der Abstoßung eines Allotransplantats beteiligen:

Eine von diesen Substanzen ist ein chemotaktischer Faktor, der Makrophagen an den Ort der immunologischen Reaktion heranzieht (139).

Eine andere Substanz ist der Makrophagen-Inhibitions - Faktor (MIF) (12, 136). Nach PEARSALL ist die Funktion der Lymphozyten im efferenten Schenkel der akuten Abstoßungsreaktion weniger in einer direkten Aktivität gegen das Transplantat zu sehen, als vielmehr in der Synthese cytophiler Substanzen für Makrophagen (95).

Diese vielfältigen Wechselbeziehungen zwischen Lymphozyten und Makrophagen könnten die Ursache dafür sein, daß AMS und ALG trotz unterschiedlicher Angriffspunkte in ihrem Wirkungsmechanismus den gleichen transplantatverlängernden Effekt haben, zumindest im eng verwandten xenogenen Speziessystem.

2. Bildung von Antikörpern gegen Pferdeprotein

Eine andere Erklärung dafür, daß die mittleren Überlebenszeiten der Fuchs-Nieren unter AMS- und unter ALG-Therapie eng beieinander lagen und den 16. Tag nicht überschritten, könnte darin liegen, daß sich sowohl gegen AMS als auch gegen ALG, die beide durch Immunisieren der gleichen Tierspezies (Pferd) gewonnen wurden, Antikörper bildeten, die zu einer Inaktivierung beider Antiseren führten. Zwar gibt es in der Literatur Hinweise darauf, daß ALG auch in Anwesenheit von Antikörpern gegen sich selbst i. s. wirksam ist (106). Durch andere Untersuchungen wird jedoch die Annahme unterstützt, daß die Wirksamkeit von ALG durch AK gegen das Fremdprotein erheblich herabgesetzt wird (15, 121). Allerdings fand PICHLMAYR (101) auch nach langfristiger ALS-Therapie keine AK gegen Pferdeprotein. Nach jüngsten Untersuchungen mit der in dieser Arbeit verwendeten ALG-Charge (148) bildeten sich jedoch derartige AK ab dem 5. Tag nach Therapiebeginn; dabei erwies sich ALG in Übereinstimmung mit der Literatur (26, 42, 64) als stärkeres Antigen als Normal-Pferdeserum (NPS).

Es ist anzunehmen, daß AMS gerade wegen seiner immunologischen Aktivität ebenfalls ein stärkeres Antigen als NPS ist und, in Analogie zu ALG, eine AK-Bildung gegen sich selbst provoziert. Auf Grund dieser Überlegungen muß angenommen werden, daß beide Antiseren, sowohl AMS als auch ALG, durch Antikörper gegen Pferdeprotein inaktiviert wurden.

Dieses Problem ist jedoch nicht unüberwindbar. Hoffnungsvolle Ansätze sind

den tierexperimentelle (28, 48, 146) und klinische (69, 129) Versuche, gegen das Fremdeiweiß eine Toleranz zu erzeugen und damit seine i.s. Wirksamkeit erhöhen.

E. Zusammenfassung

Mittels der "en-bloc"-Technik wurden 45 Hunden Fuchs-Nieren übertragen, deren Abstoßung durch Antimakrophagenserum (AMS) und Antilymphozytenglobulin (ALG) beeinflußt wurde.

1. Die Fuchs-Nieren überlebten unbehandelt $6,5 \pm 0,4$ Tage. Die Kombination Fuchs-Hund stellt somit ein "concordantes" xenogenes Transplantationssystem dar, das in seiner genetischen Disparität dem System Schimpanse-Mensch entsprechen dürfte und daher als experimentelles Modell für die klinische Xenotransplantation gelten kann.
2. Unter immunsuppressiver Therapie mit AMS bzw. ALG überlebten die xenogenen Nieren 15,8 bzw. 15,4 Tage. AMS und ALG haben damit erstmals ihre i.s. Potenz auch im Rahmen der Xenotransplantation beim größeren Versuchstier bewiesen.
3. Ein mit ALG behandelter Hund überlebte 38 Tage. Er starb an einer Pneumonie bei erhaltenem Transplantat. Dieses Ergebnis weist darauf hin, daß bei Durchbrechen der Immunbarriere Xenotransplantate geeignet sein können, die Funktion unheilbar erkrankter Organe auch langfristig zu ersetzen.
4. Die Funktion der Fuchs-Nieren, kontrolliert anhand der Kreatinin- und Harnstoffwerte im Serum der Empfänger, außerdem durch die Urographie, die Angiographie und die Sequenzszintigraphie, war ohne Immunsuppression eingeschränkt, erreichte jedoch unter AMS- und ALG-Therapie vorübergehend annähernd Normalwerte.
5. AMS und ALG waren in ihren immunologischen Eigenschaften deutlich voneinander abgrenzbar, in vitro durch die serologischen Tests und in vivo durch das Differentialblutbild und die Art des histologischen Infiltrates nach Abstoßung.

F. Literaturverzeichnis

- 1a. ABOUNA, G.M.,
COOK, J.S.,
FISHER, L.M.,
STILL, W.J.,
COSTA, G.,
HUME, D.M.:
Treatment of acute hepatic coma by
ex vivo baboon and human liver per-
fusion.
Surgery 71, 537 (1971)
- 1b. ABOUNA, G.M.,
KIRKLEY, J.R.,
HULL, C.J.,
SHCROFT, T.,
KERR, D.N.S.:
Treatment of hepatic coma by extra-
corporal pig-liver perfusion.
Lancet I, 64 (1961)
- 1c. ALTMANN, B.,
SIMONSEN, M.:
Cytotoxic antibody and hemagglutinin in
canine homotransplantation.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 120, 28 (1964)
2. ANDERSON, N.F.,
JAMES, K.,
WOODRUFF, M.F.A.:
Effect of antibody and antibody frag-
ments on skin homograft survival and
the blood-lymphocyte count in rats.
The Lancet I, 1126 (1967)
3. ARGYRIS, B.F.,
PLOTKIN, D.H.:
Effect of antimacrophage serum on anti-
body production and phagocytosis in mice.
J. Immunol. 103, 372 (1969)
4. ASKONAS, B.A.,
RHODES, J.M.:
Immunogenicity of antigen-containing
ribonucleic acid preparations from
makrophages.
Nature 205, 470 (1965)
5. AVRAMOVICI, A.:
Les transplantation du rein.
Lyon chir. 21, 734 (1924)
6. BALCH, C.M.,
DIETHELM, A.G.:
The pathophysiology of renal allograft
rejection.
J. surg. Res. 12, 350 (1972)

7. BALNER, H.: Standardisation of anti-human-lymphocyte sera by in vivo testing.
Behring Inst. Mitt. 51,1 (1972)
- 7a. BALNER, H.,
DERSJANT, H.,
VAN BEKKUM, D.W.: Testing of Antihuman Lymphocyte Sera in Chimpanzees and lower Primates.
Transplant. 12, 464 (1969)
8. BENACERRAF, B.: Cell-associated immune reactions.
Cancer Res. 28, 1392 (1968)
9. BANERJEE, T.K.,
et al.: Bone marrow transplantation in a patient with drug-induced aplastic anemia.
C.M.A. Journal 107, 409 (1972)
10. BEN-HUR, N.,
SOLOWEY, A.C.,
RAPAPORT, F.T.: The xenograft rejection phenomenon.
I. Response of the mouse to rabbit, guinea pig, and rat skin xenografts.
Israel J. Med. Sci. 5, 1 (1969)
11. BIRTCH, A.G.,
CARPENTER, C.B.,
TILNEY, N.L.,
HAMPERS, C.L.,
HAGER, F.B.,
LEVINE, L.,
WILSON, R.E.,
MURRAY, J.E.: Controlled clinical trial of anti-lymphocyte globulin in human renal allografts.
Transplant. Proc. 3, 762 (1971)
12. BLOOM, B.R.,
JIMINEZ, L.: Migration inhibitory factor and the cellular basis of delayed-type hypersensitivity reactions.
Amer. J. Path. 64, 453 (1970)
13. BRECHER, G., and
CRONKITE, E.P.: Morphology and Enumeration of human blood-platelets.
J. appl. Physiol. 3, 365 (1950)

14. BRUNIUS, U.,
FRITIOFSSON, A.,
GELIN, L.-E.: Microcirculatory Aspects on the Preservation of Kidneys for Transplantation. 4th European Conference on Microcirculation, Cambridge 1966, S. Karger-Basel/New York
15. BUTLER, W.T.,
ROSSEN, R.D.: Increasing effectiveness of antilymphocytic globulin by prevention of antibody formation to horse IgG. Transplant. Proc. 3, 733 (1971)
16. CALNE, R.Y.: Renal Transplantation. Baltimore: Williams & Wilkins (1963)
17. CALNE, R.: Organtransplantation between widely disparate species. Transplant. Proc. 2, 550 (1970)
18. CALNE, R.Y.,
WHITE, H.J.C.,
HERBERTSON, B.M.,
MILLARD, P.R.,
DAVIS, O.R.,
SALAMAN, J.R.,
SAMUEL, J.R.: Pig to baboon liver xenografts. Lancet I, 1176 (1968)
19. CERILLI, J.,
GIDEON, L.,
HATTAN, D.: Effect of immunosuppression and cellular antigen on xenograft survival. Transplant. Proc. 2, 516 (1970)
20. CHAUSSY, Ch.,
HAMMER, C.,
EISENBERGER, F.,
v. SCHEEL, J.,
LAND, W.,
PIELSTICKER, K.,
BRENDDEL, W.: Some aspects of the rejection of xenogeneic kidney transplants in different donor recipient combinations. 7th Congress of the Society for Experimental Surgery (1972)

21. CHAUSSY, Ch.,
HAMMER, C.,
v. SCHEEL, J.,
EISENBERGER, F.,
PIELSTICKER, K.,
BRENDL, W.: Experimental xenogeneic kidney
transplantation in closely related
species.
Res. exp. Med. 159, 266 (1973)
22. CHAUSSY, Ch.: Pers. Mitteilung (1974)
23. CHEW, W.F.,
LAWRENCE, J.S.: Antilymphocytic serum.
J. Immunol. 33, 271 (1937)
24. CLUNIE, G.J.A.,
NOLAN, B.,
JAMES, K.,
WATT, J-G.,
WOODRUFF, M.F.A.: Prolongation of canine renal allografts
with antilymphocytic serum.
Transplantation 6, 459 (1968)
25. COHN, R.,
KOUNTZ, S.L.: Relationship of blood flow in the
kidney to the homograft reaction.
Amer. J. Surg. 108, 245 (1964)
26. CURREY, H.L.F.,
ZIFF, M.P.: Suppression of experimentally induced
polyarthritis in the rat by heterologous
antilymphocyte serum.
The Lancet II, 889 (1966)
27. DEMPSTER, W.J.: Kidney Homotransplantation.
Brit. J. Surg. 40, 447 (1953)
28. DENMAN, A.M.,
FRENKEL, E.P.: Studies of the effect of induced immune
lymphopenia.
I. Enhanced effect of rabbit anti-rat
lymphocyte globulin in rats tolerant to
rabbit immunoglobulin G.
J. Immunol. 99, 498 (1967).
29. DENPONT, J.P.,
CRUCHAUD, A.: In vitro and in vivo effects of antimacro-
phage serum.
Nature 223, 838 (1969)

30. DOUGHERTY, J.C.,
HOLLENBERG, M.,
MINICK, R.,
WHITSELL, J.C.,
VEITH, F.J.:
Intrarenal distribution of blood flow in
dog renal allografts.
Ann. Surg. 169, 560 (1969)
31. DYMINSKY, J.W.,
ARGYRIS, B.F.:
Prolongation of allograft survival with
antimacrophage serum.
Transplantation 8, 595 (1969)
32. EGDAHL, R.H.,
GOOD, R.A.,
VARCO, R.L.:
Studies in homograft and heterograft
survival.
Surgery 42, 228 (1957)
33. FELDMAN, J.D.:
Graft rejection.
Arch. Intern. Med. 123, 713 (1969)
34. FISHMAN, M.:
Antibody formation in vitro.
J. exp. Med. 114, 837 (1961)
35. FISHMAN, M.,
ADLER, F.:
Antibody formation initiated in vitro.
J. Exp. Med. 117, 595 (1963)
36. GAMS, E.,
CHAUSSEY, C.,
ECKERSDORF, B.,
HAGL, S.,
HAMMER, C.,
LAND, W.,
PIELSTICKER, K.,
SCHRAUT, W.,
SEBENING, F.:
Xenogene heterotope Herztransplantation
im nahe stammesverwandten Spezies-
system Fuchs-Hund.
Res. exp. Med. 157, 228 (1972)
37. GILLETTE, R.W.,
LANGE, E.M.:
Kinetic studies of macrophages.
Transplantation 11, 94 (1971)
38. GOTTLIEB, A.A.:
Antigens, RNAs, and macrophages.

39. GRANGER, G.A.,
WEISER, R.S.: Homograft target cells: Specific destruction in vitro by contact interaction with immune macrophages. Science 145, 1427 (1964)
40. GRANGER, G.A.,
WEISER, R.S.: Homograft target cells: Contact destruction in vitro by immune macrophages. Science 151, 97 (1966)
41. GUTTMANN, R.D.: Acceptance of renal allografts in rat bone marrow chimeras. Transplantation 12, 408 (1971)
42. GUTTMAN, R.P.,
CARPENTER, C.B.,
LINDQUIST, R.R.,
MERRILL, J.P.: Renal transplantation in the inbred rat. III. A study of heterologous antihymocyte sera. J. exp. Med. 126, 1099 (1967)
43. HAMMER, C.: Inaug. Diss. München (1972)
44. HALASZ, N.A.,
ORLOFF, M.J.,
HIROSE, F.: Increased survival of renal homografts in dogs after injection of graft donor blood. Transplantation 2, 453 (1964)
45. HIRSCH, M.S.,
GARY, G.W.,
MURPHY, F.A.: In vitro and in vivo properties of anti-makrophages sera. J. Immunol. 102, 656 (1966)
46. HOLLENBERG, N.K.,
RETIK, A.B.,
ROSEN, S.M.,
MURRAY, J.E.,
MERRILL, J.P.: The role of vasoconstriction in the ischemia of renal allograft rejection. Transplantation 6, 59 (1968)
47. HOPF, U.: Immunologische Toleranz. Klin. Wschr. 49, 177 (1971)

48. HOWARD, R.J.,
DOUGHERTY, S.
MERGENHAGEN, S.E.:
Prolongation of skin homografts by
rabbit anti-mouse lymphocyte serum
in mice rendered tolerant to rabbit
 γ -globulin.
J. Immunol. 101, 301 (1968)
49. HUME, D.M.,
MERRILL, J.P.,
MILLER, B.F.,
THORN, G.W.:
Experiences with renal homotransplan-
tation in the human: report of nine cases.
J. Clin. Invest. 34, 327 (1955)
50. INDERBITZIN, T.:
The relationship of lymphocytes, delayed
cutaneous allergic reactions and hista-
mine.
Int. Arch. Allergy 8, 150 (1956)
51. IWASAKI, Y.,
PORTER, K.A.,
AMEND, J.R.,
MARCHIORO, T.L.,
ZUHLKE, V.,
STARZL, T.E.:
The preparation and testing of horse
anti-dog and anti-human antilymphoid
plasma or serum and its protein frac-
tions.
Surg. Gynec. Obstet. 124, 24 (1967)
52. JABOULAY, M.:
Greffe de reins au pli du coude par
soudures artérielles et veineuses.
Lyon méd. 107, 575 (1906)
53. JACKSON, B.T.,
MANNICK, J.A.:
Serial blood flow in first set renal
homotransplants undergoing rejection.
Surg. Gynec. Obstet. 119, 1265 (1964)
54. JAMES, K.:
The preparation and properties of
antilymphocytic sera.
Progr. Surg. 7, 140 (1969)
55. JAMES, K.,
PULLAR, D.M.,
BRYDON, J.:
The immunosuppressive properties of
subfraction of antilymphocytic IgG of
equine origin.
Immunology 21, 247 (1971)

56. JENNINGS, J.F., Inhibition of phagocytosis by anti
HUGHES, L.A.: macrophage antibodies.
Nature 221, 69 (1959)

57. KABAT, E.A., Complement and complement fixation
MAYER, M.M.: Exp. Immunochemistry 133 (1967)
Publisher: C. Thomas

58. KAMLIN, B.B.: Successful skin homografts in mature
non-littermate rats treated with fractions
containing alpha-globulins.
Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 100, 59
(1959)

59. KELLY, G.E., Relationship of the immunosuppressive
MEARS, D.C., potency of antilymphocyte globulin to
SHEIL, A.G.R.: three in vitro tests.
Transplantation 12, 433 (1971)

60. KÖLSCH, E., The subcellular distribution of antigen
MITSCHISON, N.A.: in macrophages.
J. exp. Med. 128, 1059 (1968)

61. KISSMEYER-NIELSEN, F., Lymphocytotoxic micro-technique puri-
KJERBYE, R.E.: fication of lymphocytes by flotation; in
CURTONI, MALTIUZ and TOSIL histo-
compatibility testing.
Munksgaard, Kopenhagen S. 381 (1968)

62. KOUNTZ, S.L., Detecting and treating early renal
LAUB, D.R., homotransplant rejection.
COHN, R.: J.A.M.A. 191, 125 (1965)

63. LANCE, E.M.: The mechanism of action of anti-lympho-
cyte serum.
J. Exper. Med. 130, 49 (1969)

64. LANCE, E.M., Antigenicity in mice of antilymphocyte
DRESSER, D.W.: γ -globulin.
Nature 215, 488 (1967)

65. LANCE, E.M.,
MEDAWAR, P.B.:
Survival of skin heterografts under
treatment with antilymphocyte serum.
Lancet 1, 1174 (1968)
66. LAND, W.:
Wege der Immunsuppression.
Wiederbeleb. u. Organersatz 4, 49
(1967)
67. LAND, W.:
Möglichkeiten und Grenzen der xeno-
genen Organtransplantation.
Der Chirurg 42, 172 (1971)
68. LAND, W.,
BRENDDEL, W.:
Einige Aspekte zur Therapie mit Anti-
lymphozytenglobulin.
Therapiewoche 21, 7, 534 (1971)
69. LAND, W.,
BRENDDEL, W.,
HOPF, U.,
SEIFERT, J.:
Versuch zur Induktion einer immuno-
logischen Toleranz gegen Pferde IgG
am Menschen.
Klin. Wschr. 48, 241 (1970)
70. LAND, W.,
GRABS, G.,
BRENDDEL, W.:
Immunosuppressive effect of anti-
macrophage antibodies in rats.
Europ. Surg. Res. 1, 211 (1969)
71. LAND, W.,
SEBALD, R.,
GRABS, C., and
BRENDDEL, W.:
Prolongation of Rabbit Xenograft Sur-
vival with Antimacrophage Serum in rats.
Europ. Surg. Res. 3, 28 (1971).
72. LARGIARDER, F.,
LINDER, E.,
SCHEITLIN, W.,
SENNING, A.:
Erfahrungen mit Antilymphozytenglo-
bulin bei Nierentransplantationen.
Helv. chir. Acta 37, 34 (1970)
73. LEVEY, R.H.,
MEDAWAR, P.B.:
Nature and mode of anti-lymphocytic
serum.
Proc. Acad.Sci. Wash. 56, 1130 (1966)

74. LEVEY, R.H.,
MEDAWAR, P.B.:
Some experiments on the action of anti-
lymphoid antisera.
Ann. N.Y.Acad.Sci. 129, 164 (1966)
75. LEVINE, P.H.,
MERRILL, D.A.,
KOHLER, P.F.,
CLAMAN, H.N.:
Changes in serum immunoglobulin
and complement levels following renal
homotransplantation.
Transplantation 10, 141 (1970)
76. LINDQUIST, R.R.,
GUTTMANN, R.D.,
MERRILL, J.P.:
Renal Transplantation in the inbred rat.
Transplantation 11, 1 (1971)
77. LOEWI, G.,
TEMPLE, A.,
NIND, A.P.P.,
AXELRAD, M.:
A study of the effects of antimacro-
phage sera.
Immunology 16, 99 (1969)
78. MANNICK, J.A.,
LOCHTE, H.L.,
ASHLEY, C.A.,
THOMAS, E.D.,
FERREBEE, J.W.:
A functioning kidney transplant in
the dog.
Surgery 46, 825 (1959)
79. MARSHMAN, A.W.J.,
VAN DER HART, M.,
VAN LOGHEM, J.J.:
Antigenic differences between macro-
phages and lymphocytes.
Clin. exp. Immunol. 6, 899 (1970)
80. MCKENZIE, I.F.C.,
WHITTINGHAM, S.:
Deposits of immunoglobulin and fibrin
in human allografted kidneys.
Lancet 2, 1313 (1968)
81. METCHNIKOFF, M.E.:
Étude sur la résorption des cellules.
Ann. Inst. Pasteur 13. 737 und 760
(1899)
82. MILGROM, F.,
KANO, K.,
KLASSEN, J.:
Role of humoral antibodies in rejection
of renal allografts.
Transpl. Proc. 1, 1013 (1969)

83. MILLER, J.F.A.P.,
BASTEN, A.,
SPRENT, J.,
CHEERS, C.: Interaction between lymphocytes in
immune reactions.
Cell. Immunol. 2, 469 (1971)
84. MITCHISON, N.A.: Transplantation Immunology. In:
Organ Transplantation today, ed. by
N.A. Mitchison, Baltimore: Williams &
Wilkins Co. (1969)
85. MITCHISON, N.A.: Mechanism of action of antilymphocytes
serum.
Fed.Proc. 29, 222 (1970)
- 85a. MÖLLER, G.: Immunocompetent cells in graft rejection.
Transplant. Proc. 3, 15 (1971)
86. MONACO, A.P.,
ABBOT, W.M.,
OTHERSEN, H.B.,
SIMMONS, R.L.,
WOOD, M.L.,
FLAX, M.H.,
RUSSEL, P.S.: Antiserum to Lymphocytes: Prolonged
survival of canine renal Allografts.
Science 153, 1264 (1966)
87. MOORE, T.C.,
THOMPSON, D.P.,
HAYES, M.: Correlation of renal blood flow indices
and histamine metabolism after canine
renal allografting.
Arch. Surg. 101, 45 (1970)
88. MUSCHEL, L.H.,
GUSTAFSON, L.,
ATAI, M.: Effect of antilymphocyte serum on
natural antibody.
Immunology 14, 85 (1968)
89. NAJARIAN, J.S.,
FOKER, J.E.: Mechanisms of kidney allograft rejection.
Transplant. Proc. 1, 184 (1969)
90. NEUHOF, A.: The transplantation of tissues.
New York, London: D. Appleton and Co.
(1923)

91. PANGAN, J.,
POPOWITZ, L.,
SOBOCINSKI, L.,
MINKOWITZ, S.,
JOSEPHSON, A.S.,
VALENTI, C.,
GLIEDMAN, M.L.:
A heterograft model for auxiliary liver
transplantation in the dog.
Transactions ASAIO 12, 265 (1966)

92. PAPPENHEIMER, A.M.: Experimental studies upon lymphocytes.
The reactions of lymphocytes under
various experimental conditions.
J. exp. Med. 25, 633 (1917)

93. PATTERSON, J.T.,
PISANO, J.C.,
DI LUCIO, N.R.:
Reversal of antilymphocytic serum-
induced immunosuppression by macro-
phage administration.
Proc. Soc. Biol. and Med. 135, 831
(1970)

94. PEARSALL, N.N.,
WEISER, R.S.:
The macrophage in allograft immunity.
I. Effects of silica as a specific macro-
phage toxin.
J. Reticuloendothel. Soc. 5, 107 (1968)

95. PEARSALL, N.N.,
WEISER, R.S.:
The macrophage in allograft immunity.
II. Passive transfer with immune macro-
phages.
J. Reticuloendothel. Soc. 5, 121 (1968)

96. PERPER, R.J.:
Renal heterotransplant rejection.
A model for separation of humoral and
cellular mechanisms.
Transplantation 12, 519 (1971)

97. PERPER, R.J.,
NAJARIAN, J.S.:
Experimental renal heterotransplanta-
tion. I. In widely divergent species.
Transplantation 4, 377 (1966)

98. PERPER, R.J.,
NAJARIAN, J.S.: Experimental renal heterotransplantation. II. closely related species. Transplantation 4, 700 (1966)
99. PFEIFFER, K.J.,
ROTHER, R.,
BÜLL, U.,
FREY, G.,
MÜLLER, O.A.,
HEINZE, H.G.: Bestimmung des Glomerulumfiltrates mit ^{169}Yb -EDTA und des effektiven Nierenplasmastromes mit ^{131}I -Hippuran. Fortschr. Röntgenstr. 117, 456 (1972)
100. PHILLIPS, R.A.,
GOWAN, D.H.: Human bone marrow transplantation. Med. clin. North America 56, 433 (1972)
101. PICHLMAYR, R.: Herstellung und Wirkung heterologer Antihundelymphozytenserien. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 143, 161 (1967)
102. PICHLMAYR, R.,
BRENDL, W.,
ZENKER, R.: Erfahrungen mit heterologen Antilymphozytenserien beim Menschen. Münch. Med. Wschr. 110, 893 (1968)
103. PIROFSKY, B.,
REID, R.H.,
BARDANA, E.J.,
BAYRAKCI, C.: Antithymocyte antisera therapy in nonsurgical immunologic disease. Transplant. Proc. 3, 769 (1971)
104. PONGRATZ, H.: Inaug. Diss. München (in Druck)
105. PORTER, K.A.,
PEART, W.S.,
KENYON, J.R.,
JOSEPH, N.H.,
HOHN, R.J.,
CALNE, R.Y.: Rejection of kidney homotransplants. Ann. N.Y. Acad. Sci. 120, 472 (1964)

106. RAJU, S.,
GROGAN, J.B.: Heterologous antilymphocyte serum.
Transplantation 8, 695 (1969)
107. REEMTSMA, K.,
MC CRACKEN, B.H.,
SCHLEGEL, J.U.,
PEARL, M.A.,
PEARCE, C.W.,
DE WITT, C.W.,
SMITH, P.E.,
HEWITT, R.I.,
FLINNER, R.L.,
CREECH, O.: Renal heterotransplantation in man.
Ann. Surg. 160, 384 (1964)
108. RHODES, J.M.,
LIND, I.: Antigen uptake in vivo by peritoneal
macrophages from normal mice, and
those undergoing primary and secondary
responses. Immunology 14, 511 (1968)
109. RING, J.: Erfahrungen mit heterologen Antilympho-
zytenseren (-globulinen) am Menschen.
Inaug. Diss. München (1970)
110. ROSEN, S.M.,
RETIK, A.B.,
HOLLENBERG, N.K.,
MERRILL, J.P.,
MURRAY, J.E.: Effect of immunosuppressive therapy on
the intrarenal distribution of blood flow
in the transplanted dog kidney.
Surg. Forum 17, 233 (1966)
111. ROSEN, S.M.,
FRUNIGER, B.P.,
KRIEK, H.R.,
MURRAY, J.E.,
MERRILL, J.P.: Intrarenal distribution of blood flow in
the transplanted dog kidney: Effect of
denervation and rejection.
J. clin. Invest. 46, 1239 (1967)
112. ROSENBERG, J.C.,
HAWKINS, E.,
RECTOR, F.: Mechanism of immunological injury
during antibody mediated hyperacute re-
jection of renal heterografts.
Transplantation 11, 151 (1971)

113. RUSSE, H.P.,
CROWLE, A.J.: A comparison of thymectomized and antithymocyte-treated mice in their development of hypersensitivity to protein antigens.
J. Immunol. 94, 75 (1965)
114. RUSSELL, P.S.,
WINN, H.J.: Transplantation.
New Eng. J. Med. 282, 786 (1970)
115. SCHAFFER, C.,
DONAWICK, W.: Zitiert bei Billingham und Barker:
Recent development in Transplantation Immunology II.
Plast. Reconstr. Surg. 44, 20 (1969)
116. SCHILLING, A.: Inaug. Diss.
München (1972)
117. SCHÖNSTADT: zit. Morel et Papin:
Les applications physiologiques et chirurgicales des transplantations rénales.
Biol. Med. 10, 397 (1913)
118. SEILER, F.R.: Lymphocytotoxicity Test: Relation of serological in vitro test results to prolongation of skin allograft survival in M. Fascicularis.
Behring Inst. Mitt. 51, 46 (1972)
119. SHELL, A.G.R.
et all.: Controlled clinical trial of antilymphocyte globulin in patients with renal allografts from cadaver donors.
The Lancet 2, 359 (1971)
120. SILVERMAN, M.S.: The macrophage in cellular and humoral immunity.
J. Reticuloendoth. Soc. 8, 105 (1970)

121. SIMMONS, R.L., Immunosuppressive assay of antilympho-
MOBERG, A.W., blast globulin in man: Effect of dose,
GEWURZ, H., histocompatibility and serologic response
SOLL, R., to horse γ -globulin.
TALLENT, M.B., Surgery, 68, 62 (1970)
NAJARIAN, J.S.:

122. SIMMONS, R.L., Immunosuppression by anti-human
MOBERG, A.W., lymphoblast globulin: Correlation of
GEWURZ, H., human and animal assays systems with
SOLL, R., clinical results.
NAJARIAN, J.S.: Transplant. Proc. 3, 745 (1971)

123. SIMONSEN, M., Biological incompatibility in kidney
BUEMANN, J., transplantation in dogs. I. Experimen-
GAMMELTOFT, A., tal and morphological investigation.
JENSEN, F., Acta path. microbiol. scand. 32, 1
JORGENSEN, K.: (1953)

124. SONNTAG, H.G., Über den Einfluß heterologer Anti-Makro-
MUELLER-RUCHHOLZ, W.: phagenserum auf die Überlebensdauer
 allogeneischer Rattenhauttransplan-
 tate.
 Zbl. Bakt. I. Ref. 215, 515 (1969)

125. SPONG, F.W., Transplantation antibody associated with
FELDMAN, J.D., first-set renal homografts.
LEE, S.: J. Immun. 101, 418 (1968)

126. STARZL, D.E., Renal heterotransplantation from baboon
MARCIHORO, T.L., to man. Experiences with 6 cases.
PETERS, G.N., Transplantation 2, 752 (1964)
KIRKPATRICK, C.H.,
WILSON, W.E.,
PORTER, K.A.,
OGDEN, D.A.,
HITCHCOCK, C.R.,
WADDELL, W.R.:

127. STETSON, C.A.: The role of humoral antibody in the homograft rejection.
Advances Immun. 3, 97 (1963)
128. STARZL, T.E.,
MARCHIORO, T.L.,
PORTER, K.A.,
IWASAKI, Y.,
GERILLI, G.: The Use of Heterologous Antilymphoid Agents in Canine Renal and Liver Homotransplantation and in Human renal Homotransplantation.
Surg., Gyn. and Obst. 126, 1023 (1968)
129. TAUB, R.N.,
KOCHWA, S.,
BROWN, S.M.,
RUBIN, A.D.,
DAMESHEK, W.: Antigen-induced immunological tolerance in man to equine antihuman-thymocyte γ -globulin.
The Lancet II, 521 (1969)
130. TAYLOR, H.E.: The clinical application of antilymphocyte globulin.
Med. clin. North. Am. 56, 419 (1972)
131. ULLMANN, E.: Experimentelle Nierentransplantation. Vorläufige Mitteilung.
Wien.klin.Wschr. 15, 281 (1902)
132. UNANUE, E.R.: Properties and some uses of antimacrophage antibodies.
Nature 218, 36 (1968)
133. UNGER, E.: Versuch einer Nierenimplantation am Menschen.
Dt. med. Wschr. 1, 527 (1910)
134. UNGER, E.: Nierentransplantationen.
Berliner klin. Wschr. 47, 1057 (1910)
135. VRIESENDORP, H.M.
et all.: Joint report of the first international workshop on canine immunogenetics.

136. WAKSMAN, B.H.: Delayed hypersensitivity:
Immunologic and clinical aspects.
Hosp. Pract. 3, 22 (1968)
137. WAKSMAN, B.H.,
ARBOUYS, S.,
ARNASON, B.G.: The use of specific lymphocyte antisera
to inhibit hypersensitive reactions of the
delayed type.
J. exp. Med. 114, 997 (1961)
138. WALFORD, R.L.,
GALLAGHER, R.,
TROUP, G.M.: Human lymphocyte typing with isologous
antisera; technical consideration and a
preliminary study of the cytotoxic reac-
tion system.
Transplantation 3, 387 (1965)
139. WARD, P.A.,
REMOLD, H.G.,
DAVID, J.R.: Leucotactic factor produced by sensiti-
zed lymphocytes.
Science 163, 1079 (1969)
140. WEIL, R.,
SIMMONS, R.L.: Combined immunosuppression for canine
renal allograft prolongation: Antilympho-
cyte serum plus Prednisolone or Azathio-
prine.
Annals of Surgery 167, 239 (1968)
141. WEISSMANN, G.,
DUKOR, P.: The role of lysosomes in immune
responses.
Advances Immun. 12, 283 (1970)
142. WEKSLER, M.E.,
BULL, G.H.,
STENZEL, K.H.,
RUBIN, A.L.: Induction of tolerance to antilymphocyte
globulin in man.
Transplant. Proc. 3, 754 (1971)

143. WESTBERG, N.G.,
SIMMONS, R.L.,
RAIJ, L.,
MOBERG, A.W.,
KJELLSTRAND, C.M.,
NAJARIAN, J.S.,
MICHAEL, A.F.:
Antiglobulin to cultured human lymphocytes does not bind to human allograft glomerular basement membrane. Transplantation 12, 464 (1971)
144. WESTBROECK, D.L.,
VRISENDORP, H.M.,
SCHÖNHERR-SCHOLTES,
Y.,
van URK, H.,
SILBERBUSCH, J.,
de VRIES, M.:
Renal Allograft Survival in Untreated DL-A Identical and Non-identical Littermate Beagles.
6th Congress of the Europ. Soc. for exp. Surg., Helsingborg, ed. by S. Bengmark & A. Olsson, (1971)
145. WILLIAMS, P.L.,
WILLIAMS, M.A.,
KOUNTZ, S.L.,
DEMPSTER, W.J.:
Ultrastructural and hemodynamic studies in canine renal transplants. J. Anat. 98, 545 (1964)
146. WOOD, M.L.:
Effect of rabbit antilymphocyte γ -globulin in mice tolerant or sensitized to normal rabbit γ -globulin. Transplantation 9, 122 (1970)
147. WOODRUFF, M.F.A.,
ANDERSON, N.A.:
Effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of antilymphocytic serum on the survival of skin homografts in rats. Nature 200, 702 (1963)
148. ZINK, R.:
Inaug. Diss.
München (im Druck)

Herrn Prof. Dr.Dr. h.c. W. Brendel danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes am Institut für chirurgische Forschung und für seine ständigen Anregungen und Hinweise im Verlauf der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Ch. Chaussy und Herrn Dr. med. C. Hammer für die Einführung in die immunologischen und chirurgischen Grundlagen der Xenotransplantation und für die Unterstützung bei den Tierversuchen.

Herrn Dr. med. K. Pielsticker danke ich für die Durchführung und Bewertung der histologischen und immunhistologischen Untersuchungen.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen des Institutes, besonders Fräulein G. Brons, Fräulein G. Höbel und Frau I. Robitzkat danke ich für tätige Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

Lebenslauf

Am 24. Dez. 1946 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. Rudolf v. Scheel und seiner Ehefrau Dr.med. Christa, geb. Hauff, in Cuxhaven geboren. Ab 1953 besuchte ich die Grundschule in Hamburg, anschließend das humanistische Gymnasium Christianeum in Hamburg.

Nach dem Abitur im Jahre 1966 leistete ich meinen Wehrdienst bei der Marine ab.

1967 begann ich das Medizinstudium an der Universität Hamburg, wo ich nach fünf Semestern das Physikum bestand.

Während des klinischen Studiums an der Ludwig-Maximilians-Universität erfolgten Famulaturen am klinisch-chemischen Institut des Krankenhauses München-Harlaching und an der chirurgischen Universitätsklinik München.

Das Staatsexamen beendete ich im Juni 1973.

Als Medizinalassistent arbeitete ich auf der II.chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München Schwabing, auf der internistischen Abteilung des Krankenhauses München-Oberföhring und auf der gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses München-Harlaching.

Seit Oktober 1974 bin ich am Institut für chirurgische Forschung angestellt.

Seit März 1974 bin ich verheiratet mit Sabine v. Scheel, geb. Merkle.

